

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RAASAR-H (Losartan Potassique & Hydrochlorothiazide Comprimés USP 50 mg/ 12,5 mg)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composition:s

Chaque comprimé pelliculé contient :

Losartan potassique USP.....50 mg

Hydrochlorothiazide USP.....12,5 mg

Excipients.....qs

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

Chaque comprimé contient 72 mg de lactose monohydraté.

SR. Non	Ingrédients	Caractéristiques	Quantité en mg/comprimé	Raisonnement
1.	Potassique de losartan	USP	50,00	Actif
2.	Hydrochlorothiazide	USP	12.50	Actif
3.	Lactose monohydraté	BP	72,00	Diluant
4.	La cellulose microcristalline	PB	100,50	Classeur
5.	Amidon de maïs	BP	50,00	Diluant
6.	Hydroxypropylcellulose	BP	3,00	Classeur
7.	Crosspovidone	BP	20.00	désintégrant
8.	Dioxyde de silicium colloïdal	BP	4.000	Adsorbant
9.	Talc purifié	BP	3.000	Glissant
10..	Stéarate de magnésium	PB	5.000	Lubrifiant
Pelliculage				
11.	Wincoat WT AQ 1001	IHS	5.20	Agent de revêtement
12.	Jaune de quinoléine supra	IHS	0,103	Colorant
13.	Talc purifié	PB	1.600	Glissant
14.	Eau purifiée	BP	qs	Véhicule

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

RAASAR-H est indiqué pour 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

Dosage

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 cliniquement justifié, le passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé chez les patients qui ne présentent pas une réponse tensionnelle adéquate.

La dose d'entretien habituelle est d'un comprimé de RAASAR-H 50 mg/12,5 mg (50 mg de losartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide) une fois par jour.

Utilisation chez les patients insuffisants rénaux et les patients hémodialysés

Aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 30 à 50 ml/min). Les comprimés de losartan/hydrochlorothiazide ne doivent pas être utilisés chez les patients hémodialysés. Les comprimés de losartan/hydrochlorothiazide ne doivent absolument pas être utilisés chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Utilisation chez les patients souffrant d'hypovolémie

L'hypovolémie et/ou l'hyponatrémie doivent être corrigées avant de commencer le traitement par les comprimés de losartan/hydrochlorothiazide.

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques

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

Utilisation chez les personnes âgées

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

Population pédiatrique

Utilisation chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans)

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

Mode d'administration

RAASAR-H peut être administré avec d'autres antihypertenseurs

Les comprimés RAASAR-H doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

RAASAR-H peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3. CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au losartan, aux dérivés sulfamides (tels que l'hydrochlorothiazide) ou à l'un des excipients.

Hypokaliémie ou hypercalcémie résistante au traitement,

Insuffisance hépatique sévère, cholestase et troubles obstructifs des voies biliaires,

hyponatrémie réfractaire, hyperuricémie symptomatique/goutte

2ème et 3ème trimestres de grossesse

Insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire clairance de la créatinine < 30 ml/min),

Anurie,

Administration concomitante de RAASAR-H avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez des patients diabétiques ou insuffisants rénaux ($\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)

4.4. MISES EN GARDE PARTICULIÈRES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Losartan

Angioedème

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

Hypotension et hypovolémie

Il existe un risque d'hypotension symptomatique, en particulier après la première dose, chez les patients hypovolémiques et/ou sodés en raison d'un traitement diurétique intensif, d'un régime pauvre en sel, de diarrhée ou de vomissements. Ces affections doivent être traitées avant l'administration des comprimés RAASAR-H

Déséquilibres électrolytiques

Les déséquilibres électrolytiques sont fréquents chez les insuffisants rénaux, diabétiques ou non, et doivent être pris en compte. Les concentrations plasmatiques de Potassique ainsi que la clairance de la créatinine doivent être étroitement surveillées, en particulier chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min. Les diurétiques épargneurs de Potassique, les suppléments potassiques, les substituts de sel contenant du Potassique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (par exemple, les médicaments contenant du triméthoprim) ne doivent pas être utilisés en association avec le losartan/hydrochlorothiazide.

Insuffisance hépatique

Au vu des données pharmacocinétiques démontrant une augmentation significative des concentrations plasmatiques de losartan chez les patients cirrhotiques, RAASAR-H 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. RAASAR-H est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

En raison de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale, ont été rapportées (en particulier chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, par exemple les patients souffrant de troubles cardiaques graves). insuffisance rénale ou dysfonctionnement rénal préexistant).

Comme avec d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sanguine ont également été rapportées chez des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale

rénale 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.

Grefe du rein

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

Hyperaldostérionisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostérionisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. Les comprimés RAASAR-H ne doivent donc pas être utilisés.

Cardiopathie ischémique et maladie cérébrovasculaire

Comme avec d'autres traitements antihypertenseurs, une baisse excessive de la pression artérielle chez les patients atteints de cardiopathie ischémique et de maladie cérébrovasculaire pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Insuffisance cardiaque

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

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

Comme pour les autres vasodilatateurs, une attention particulière est requise chez les patients présentant une sténose aortique ou mitrale ou une cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Particularités ethniques

Comme avec les inhibiteurs de l'ECA, le losartan et d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine semblent être moins efficaces pour abaisser la pression artérielle chez les patients noirs que chez les autres patients, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée de faibles concentrations élevées de rénine dans la population hypertendue noire.

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés pendant la grossesse. À moins que le traitement par ARB II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de remplacer le traitement antihypertenseur chez les patientes prévoyant une grossesse par un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. Si une

grossesse est diagnostiquée, le traitement par BRA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré.

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

Il a été démontré que l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA par co-administration d'un IEC, d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène n'est donc pas recommandé. Cependant, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne peut se faire que sous la supervision d'un spécialiste et avec une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la tension artérielle. Les inhibiteurs de l'ECA et les ARA ne doivent pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Hydrochlorothiazide

Hypotension et déséquilibre hydro-électrolytique

Comme avec tout traitement antihypertenseur, une hypotension symptomatique peut survenir chez certains patients. Surveiller les signes cliniques de déséquilibre hydrique ou électrolytique, par exemple hypovolémie, hyponatrémie, alcalose hypochlorémique, hypomagnésémie ou hypokaliémie pouvant survenir avec une diarrhée ou des vomissements intermittents. Les électrolytes sériques doivent être surveillés à intervalles réguliers chez ces patients. Il existe un risque d'hyponatrémie de dilution par temps chaud chez les patients oedémateux.

Effets métaboliques et endocriniens

Les diurétiques thiazidiques peuvent altérer la tolérance au glucose. La posologie des antidiabétiques, y compris l'insuline, peut devoir être ajustée. Un diabète latent peut se manifester sous traitement thiazidique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion urinaire de calcium et provoquer 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 de tester 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.

Troubles oculaires

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

Les sulfamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique pouvant entraîner un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition aiguë d'une diminution de l'acuité visuelle ou de douleurs oculaires et surviennent généralement quelques heures à quelques semaines après le début du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement principal consiste à arrêter de prendre le médicament dès que possible. Des traitements médicaux ou chirurgicaux rapides pourraient être envisagés si la pression intraoculaire reste incontrôlée.

Insuffisance hépatique

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique évolutive, en raison du risque de cholestase intrahépatique et de modifications mineures de l'équilibre hydroélectrolytique pouvant entraîner un coma hépatique.

RAASAR-H est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère

Cancer de la peau autre que le mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanique (NMSC) [carcinome basocellulaire (BC) et carcinome épidermoïde (SC)] avec l'augmentation de la dose cumulée d'exposition à l'hydrochlorothiazide a été observé dans deux études épidémiologiques du registre danois du cancer. Les actions photosensibilisantes de l'hydrochlorothiazide pourraient être un mécanisme possible de CPNM.

Les patients prenant de l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque de CPNM et doivent vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. D'éventuelles mesures préventives telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate doivent 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 l'examen histologique des biopsies.

L'utilisation de l'hydrochlorothiazide peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant des antécédents de CPNM.

Autre

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

Transporteur

Ce médicament contient du lactose. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Test de dopage

Cette spécialité contient de l'hydrochlorothiazide, un principe actif pouvant induire une réaction positive lors des tests effectués lors des contrôles antidopage

4.5. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS 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, administration concomitante de diurétiques épargneurs de Potassique (par exemple spironolactone, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques, de substituts de sel contenant du Potassique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (par exemple médicaments contenant du triméthoprim), peut entraîner une augmentation du Potassique sérique. La co-administration n'est pas recommandée.

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

L'effet antihypertenseur peut être diminué par l'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS (c'est-à-dire d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2, d'acide acétylsalicylique utilisé à des doses non sélectives d'anti-inflammatoires et d'AINS). La co-administration d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques et d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, avec possibilité d'insuffisance rénale aiguë et d'augmentation de la kaliémie, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale. préexistant. L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être suffisamment hydratés et la fonction rénale doit être surveillée au début du traitement et régulièrement par la suite.

Chez certains patients traités par AINS incluant des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et présentant une insuffisance rénale, 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 généralement réversibles. Les données des études cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par co-administration d'un inhibiteur de l'ECA, d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée d'effets indésirables tels qu'hypotension, hyperkaliémie et altération de la fonction rénale (y compris insuffisance rénale aiguë), par rapport à l'utilisation d'un seul agent agissant sur le SRAA. Autres substances provoquant une hypotension telles que les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène, l'amifostine : le risque d'hypotension peut être majoré en cas de co-administration avec ces médicaments hypotenseurs, que ce soit leur principal effet attendu ou un effet indésirable.

Hydrochlorothiazide

Les produits ci-dessous peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques lorsqu'ils sont pris en concomitance :

Alcool, barbituriques narcotiques ou antidépresseurs

Risque de potentialisation de l'hypotension orthostatique.

Antidiabétiques (oraux et insuline)

Le traitement thiazidique peut altérer la tolérance au glucose. Un ajustement de la posologie de l'antidiabétique peut être nécessaire. La metformine doit être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

Autres antihypertenseurs

Effet additif.

Résines de cholestyramine et de colestipol

L'absorption de l'hydrochlorothiazide est réduite en présence de résines échangeuses d'anions. Des doses uniques de cholestyramine ou de colestipol se lient à l'hydrochlorothiazide et réduisent son absorption dans le tube digestif de 85 % et 43 % respectivement.

Corticostéroïdes, ACTH

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

Amines vasopressives (ex. adrénaline)

Risque de diminution de la réponse aux amines vasopressives, mais insuffisant pour exclure leur utilisation. *Myorelaxants non dépolarisants (ex. tubocurarine)* Risque d'augmentation de l'effet myorelaxant.

Lithium

Les diurétiques diminuent la clairance rénale du lithium, entraînant un risque élevé de toxicité du lithium ; la co-administration n'est pas recommandée.

Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (probenécide, sulfinpyrazone et allopurinol) Un ajustement posologique des médicaments uricosuriques peut être nécessaire en raison du risque d'augmentation des taux sanguins d'acide urique due à l'hydrochlorothiazide. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration concomitante d'un thiazidique peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Agents anticholinergiques (atropine, biperidène)

Augmentation de la biodisponibilité des diurétiques de type thiazidique en diminuant la motilité gastro-intestinale et le taux de vidange gastrique.

Agents cytotoxiques (cyclophosphamide, méthotrexate)

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

Salicylates

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

Méthylidopa

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

Ciclosporine

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

numérique

L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induites par les diurétiques thiazidiques peuvent favoriser l'apparition d'arythmies cardiaques liées à la digitaline.

Médicaments affectés par les modifications du Potassique sérique

Une surveillance périodique de la kaliémie et de l'électrocardiogramme est recommandée lorsque le losartan/HCTZ est administré avec des médicaments dont les effets sont modifiés par des perturbations de la kaliémie (par exemple digitaliques et antiarythmiques) et avec les médicaments suivants qui peuvent provoquer des torsades de pointes (tachycardie ventriculaire), y compris certains anti-arythmiques, l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant aux torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, hydroquinidine, disopyramide) Antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) certains neuroleptiques (par exemple thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol), autres (par exemple bépéridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, terfénaire, vincamine IV).

sels de calcium

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie en raison d'une diminution de l'excrétion urinaire de calcium. Si des suppléments de calcium doivent être prescrits, le calcium sérique sera surveillé et la dose de calcium doit être ajustée en conséquence.

Interaction avec les tests de laboratoire

En raison de leur effet sur le métabolisme du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent influencer les tests de la fonction parathyroïdienne.

Carbamazépine

Risque d'hyponatrémie symptomatique. Une surveillance clinique et biologique doit être effectuée.

Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation liée aux diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, notamment lors de l'utilisation de produits de contraste iodés à fortes doses. Le patient doit être réhydraté avant administration.

Amphotéricine B (parentérale), corticostéroïdes, ACTH, laxatifs stimulants ou glycyrrhisine (présente dans la réglisse)

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

4.6. FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

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

L'utilisation des BRA II n'est pas recommandée pendant le 1er trimestre de la grossesse.

L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au cours du premier trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une légère augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'y a pas d'études épidémiologiques disponibles sur l'utilisation des ARA II, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister avec cette classe. À moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de remplacer le traitement antihypertenseur chez les patientes prévoyant une grossesse par un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. Si une grossesse est diagnostiquée, le traitement par BRA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré. L'exposition au traitement ARB II au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse est connue pour provoquer une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). En cas d'exposition à l'ARB II dès le 2^{ème} trimestre de grossesse, il est recommandé de réaliser une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte crânienne. Les nouveau-nés de mères traitées avec ARA II doivent être surveillés pour la tension artérielle

Hydrochlorothiazide :

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et en particulier pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2^e et 3^e 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 thrombocytopénie. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie, en raison du risque de diminution du volume sanguin et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension essentielle chez la femme enceinte, sauf dans de rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

Nourrir avec du lait

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

En raison du manque d'informations disponibles sur l'utilisation de RAASAR-H pendant l'allaitement, RAASAR-H est déconseillé et il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, en particulier chez les nouveau-nés ou les prématurés.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en petites quantités. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse intense peuvent empêcher la sécrétion de lait. L'utilisation de RAASAR-H pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si RAASAR-H est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être maintenues aussi faibles que possible.

4.7. EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE ET A 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 les utilisateurs de machines doivent être conscients que les traitements antihypertenseurs peuvent parfois provoquer des vertiges ou une somnolence, notamment en début de traitement ou lors de l'augmentation de la dose.

4.8. EFFETS INDÉSIRABLES:

Les effets indésirables ci-dessous sont répertoriés, le cas échéant, par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante :

très fréquent ($\geq 1/10$)

fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

très rare ($\leq 1/10\ 000$)

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

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

Dans les études cliniques contrôlées portant sur l'hypertension essentielle, les étourdissements ont été le seul effet indésirable lié au médicament signalé avec une fréquence supérieure à celle du placebo chez au moins 1 % des patients traités par le losartan potassique et l'hydrochlorothiazide. Outre ces effets, les effets secondaires rapportés depuis la commercialisation du médicament sont les suivants :

Classe d'organes système	Effet indésirable	Fréquence
Affections hépatobiliaires	hépatite	rare
enquêtes	hyperkaliémie, augmentation des ALAT	rare

Les effets secondaires signalés avec l'un des composants individuels pourraient être des effets secondaires 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 après commercialisation :

Classe d'organes système	Effet indésirable	Fréquence
Troubles du système sanguin et lymphatique	anémie, purpura rhumatoïde, ecchymoses, hémolyse	rare
	thrombocytopénie	fréquence indéterminée

Classe d'organes système	Effet indésirable	Fréquence
Maladies cardiaques	hypotension, hypotension orthostatique, sternalgie , angine de poitrine, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, palpitations, arythmie (fibrillation auriculaire, bradycardie sinusale, tachycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire)	rare
Trouble de l'oreille et du labyrinthe	vertiges, acouphènes	rare
Affections oculaires	vision floue, sensation de brûlure/picotement dans les yeux, conjonctivite, diminution de l'acuité visuelle	rare
Problèmes gastro-intestinaux	douleurs abdominales, nausées, diarrhée, dyspepsie	fréquent
	constipation, maux de dents, bouche sèche, flatulences, gastrite, vomissements, constipation tenace	rare
	pancréatite	fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie, fatigue, douleurs thoraciques	fréquent
	œdème du visage, œdème, fièvre	rare
	syndrome grippal, malaise	fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	anomalies de la fonction hépatique	fréquence indéterminée

Classe d'organes système	Effet indésirable	Fréquence
Trouble du système immunitaire	hypersensibilité : réactions anaphylactiques, œdème de Quincke avec gonflement du larynx et de la glotte entraînant une obstruction des voies respiratoires et/ou un œdème du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue ; certains de ces patients avaient des antécédents d'œdème de Quincke lié à l'administration d'autres médicaments, y compris des inhibiteurs de l'ECA	rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	anorexie, goutte	rare
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	crampes musculaires, douleurs lombaires, douleurs aux jambes, myalgie	fréquent
	douleur au bras, gonflement des articulations, douleur au genou, douleur musculo-squelettique, douleur à l'épaule, raideur, arthralgie, arthrite, coxalgie, fibromyalgie, faiblesse musculaire	rare
	rhabdomyolyse	fréquence indéterminée
Troubles du système nerveux	maux de tête, vertiges	fréquent
	nervosité, paresthésie, neuropathie périphérique, tremblements, migraine, syncope	rare

Classe d'organes système	Effet indésirable	Fréquence
	dysgueusie	fréquence indéterminée
Troubles psychiatriques	insomnie	fréquent
	anxiété, troubles anxieux, peur panique, confusion, dépression, rêves anormaux, troubles du sommeil, somnolence, troubles de la mémoire	rare
Troubles rénaux et urinaires	lésions rénales, insuffisance rénale	fréquent
	nycturie, miction fréquente, infection des voies urinaires	rare
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	faible libido, dysfonction érectile/impuissance	rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	toux, infections des voies respiratoires supérieures, congestion nasale, sinusite, problèmes de sinus	fréquent
	gêne pharyngée, pharyngite, laryngite, dyspnée, bronchite, épistaxis, rhinite, congestion pulmonaire	rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	alopécie, dermatite, peau sèche, érythème, bouffées vasomotrices, photosensibilité, prurit, rash, urticaire, sudation	rare
Affections vasculaires	vascularite	rare
	effets orthostatiques liés à la dose	fréquence indéterminée
enquêtes	hyperkaliémie, légère diminution de l'hématocrite et de l'hémoglobine, hypoglycémie	fréquent

Classe d'organes système	Effet indésirable	Fréquence
	légère élévation de l'urée et de la créatinine sérique	rare
	augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine	très rare
	hyponatrémie	fréquence indéterminée

Hydrochlorothiazide

Classe d'organes système	Effet indésirable	Fréquence
Troubles du système sanguin et lymphatique	agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, leucopénie , purpura, thrombocytopénie	rare
Troubles du système immunitaire	Réaction anaphylactique	rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	anorexie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypokaliémie, hyponatrémie	rare
Troubles psychiatriques	insomnie	rare
Troubles du système nerveux	maux de tête	fréquent
Affections oculaires	vision trouble transitoire, xanthopsie	rare
	épanchement choroidien, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé	fréquence indéterminée
Affections vasculaires	vascularite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)	rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	détresse respiratoire, y compris pneumonite et œdème pulmonaire	rare
Problèmes gastro-intestinaux	sialadénite, spasmes, irritation gastrique, nausées, vomissements, diarrhée, constipation	rare

Classe d'organes système	Effet indésirable	Fréquence
Affections hépatobiliaires	ictère (cholestase intrahépatique), pancréatite	rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	réactions de photosensibilité, urticaire, syndrome de Lyell	rare
	lupus érythémateux cutané	fréquence indéterminée
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	crampes musculaires	rare
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)	Cancer de la peau autre que le mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)	fréquence indéterminée
Troubles rénaux et urinaires	glycosurie, néphrite interstitielle, fonction rénale anormale, insuffisance rénale	rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre, vertiges	rare

4.9. SURDOSAGE

Aucune information spécifique sur le traitement d'un surdosage avec RAASAR-H n'est disponible. Le traitement est symptomatique. Le traitement par RAASAR-H doit être interrompu et le patient doit être étroitement surveillé. 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 de procédures établies.

Losartan

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

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

Hydrochlorothiazide

Les signes et symptômes les plus courants sont ceux causés par une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et une déshydratation due à une diurèse excessive. Si le patient a également pris de la digitaline, 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. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques, code ATC : C09DA01

Losartan-hydrochlorothiazide

Il a été démontré que les composants de RAASAR-H ont des effets hypotenseurs additifs, abaissant la tension artérielle plus que chaque composant seul. Cet effet est probablement dû aux actions complémentaires des deux composants. De plus, en raison de son effet diurétique, l'hydrochlorothiazide augmente l'activité rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, diminue les taux sériques de Potassique et augmente les taux d'angiotensine II. Le losartan inhibe tous les effets physiologiquement pertinents de l'angiotensine II et, par inhibition de l'aldostérone, peut avoir tendance à atténuer la perte de Potassique associée aux diurétiques.

Le losartan a un effet uricosurique léger et transitoire. L'hydrochlorothiazide induit de légères augmentations de l'acide urique ; l'association losartan et hydrochlorothiazide tend à atténuer l'hyperuricémie induite par les diurétiques. L'effet antihypertenseur de RAASAR-H est maintenu pendant 24 heures. Dans les études cliniques d'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 RAASAR-H n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la fréquence cardiaque. Dans les études cliniques, après 12 semaines de traitement par losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg, la pression artérielle diastolique au repos a été réduite en moyenne à 13,2 mmHg.

RAASAR-H est efficace pour abaisser la pression artérielle chez les hommes et les femmes, les patients noirs et les autres patients, ainsi que les patients jeunes (moins de 65 ans) et plus âgés (plus de 65 ans), et est efficace à tous les niveaux d'hypertension.

Losartan

Le losartan est un antagoniste oral synthétique des récepteurs de l'angiotensine II (type AT_1). L'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur, 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 le récepteur 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'est pas un agoniste ni n'inhibe d'autres récepteurs hormonaux ou 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 décompose 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 augmentation de l'angiotensine II plasmatique. Malgré ces augmentations, l'activité antihypertensive et la diminution de l'aldostérone plasmatique sont maintenues, indiquant une inhibition efficace des récepteurs de l'angiotensine II. Après l'arrêt du losartan, les taux d'ARP et d'angiotensine II reviennent à des valeurs normales dans les trois jours. Le losartan et son principal métabolite actif ont une bien plus grande affinité 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 conçue pour évaluer spécifiquement l'incidence de la toux chez les patients traités par le losartan et chez ceux traités par les IEC, elle était comparable chez les patients traités par le losartan ou l'hydrochlorothiazide et était significativement plus faible que chez les patients traités par les inhibiteurs de l'ECA. De plus, dans une analyse groupée de 16 essais cliniques en double aveugle portant sur 4131 patients, l'incidence de la toux signalée spontanément était comparable chez les patients traités par losartan (3,1 %) et ceux traités par placebo (2,6 %) ou hydrochlorothiazide (4,1 %), tandis que l'incidence de la toux chez les patients traités avec des inhibiteurs de l'ECA était de 8,8 %. Chez les patients hypertendus non diabétiques présentant une

protéinurie, l'administration de losartan potassique réduit significativement la protéinurie et la fraction excrétée d'albumine et d'IgG. Le losartan maintient le taux de filtration glomérulaire et réduit la fraction de filtration. En général, le losartan induit une diminution de l'acide urique sérique (habituellement < 0,4 mg/dl) qui se maintient lors d'un traitement à long terme. Le losartan n'a aucun effet sur les réflexes automatiques et aucun effet prolongé sur la noradrénaline plasmatique. Chez les patients atteints d'insuffisance ventriculaire gauche, les doses de 25 mg et 50 mg de losartan ont produit des effets hémodynamiques et neurohormonaux positifs caractérisés par des augmentations de l'index 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 de taux plasmatiques d'aldostérone et de noradrénaline respectivement. La survenue d'une hypotension était dose-dépendante chez ces patients insuffisants cardiaques.

Études sur l'hypertension

Dans des études cliniques contrôlées, le losartan administré une fois par jour à des patients souffrant d'hypertension essentielle légère à modérée a produit des réductions statistiquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique. Les mesures de la pression artérielle prises 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 réduction de la tension artérielle à la fin de l'intervalle posologique était de 70 % à 80 % de l'effet observé 5 à 6 heures après l'administration. Chez les patients hypertendus, l'arrêt du losartan n'a pas entraîné d'augmentation brutale de la pression artérielle (effet rebond). Malgré la diminution marquée de la pression artérielle, le losartan n'a eu aucun 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 VIE

L'étude LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) était une étude randomisée, en triple aveugle, contrôlée par comparateur actif chez 9 193 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans présentant une hypertrophie ventriculaire gauche électrocardiographique. Les patients ont été randomisés pour recevoir du losartan 50 mg ou de l'aténolol 50 mg une fois par jour. Si l'objectif tensionnel (< 140/90 mmHg) n'était pas atteint, l'hydrochlorothiazide (12,5 mg) était ajouté en premier puis, si nécessaire, la dose de losartan ou d'aténolol était alors augmentée

de 100 mg une fois par jour. D'autres antihypertenseurs, à l'exception des IEC, des antagonistes de l'angiotensine II ou des bêta-bloquants ont été ajoutés, si nécessaire, pour atteindre l'objectif tensionnel. La durée moyenne de suivi était de 4,8 ans. Le critère d'évaluation principal était un critère composite de morbidité et de mortalité cardiovasculaires, mesuré par la réduction de l'incidence combinée des décès cardiovasculaires, des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus du myocarde. La pression artérielle a été abaissée de manière significative à des niveaux similaires dans les 2 groupes. Le traitement au 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 était principalement due à une diminution de l'incidence des 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).

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

Deux grands essais contrôlés randomisés [ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)] ont évalué l'utilisation concomitante d'un IEC avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II .L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, ou souffrant de diabète de type 2, avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON D a été menée chez des patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont montré aucun effet bénéfique significatif sur les résultats et la mortalité rénaux et/ou cardiovasculaires, tandis qu'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 similaires, ces résultats sont également pertinents pour d'autres inhibiteurs de l'ECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent donc pas être utilisés simultanément chez les patients atteints de néphropathie diabétique. L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été conçue pour évaluer le bénéfice de l'ajout de l'aliskiren au traitement standard avec un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale chronique ou maladie cardiovasculaire, ou les deux.

L'étude a été interrompue prématurément en raison d'un risque accru d'effets indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo et les événements indésirables et les événements indésirables graves (hyperkaliémie, hypotension et insuffisance rénale) ont été plus fréquemment rapportés 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 entièrement élucidé. Les diurétiques thiazidiques agissent sur le mécanisme tubulaire rénal de la réabsorption des électrolytes, augmentant directement l'excrétion de sodium et de chlore en quantités approximativement égales. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique, augmente l'activité rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone et, par conséquent, augmente les pertes urinaires de Potassique et de bicarbonate et abaisse les concentrations sériques de Potassique. La liaison rénine-aldostérone est médiée 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 Potassique associée à ces diurétiques. Après administration orale, la diurèse débute dans les 2 heures suivant la prise, culmine après environ 4 heures et dure de 6 à 12 heures. L'effet antihypertenseur persiste jusqu'à 24 heures.

Cancer de la peau non mélanome :

Sur la base des données disponibles issues d'études épidémiologiques, une association dose-dépendante cumulative entre l'hydrochlorothiazide et la CPNM a été observée. Une étude comprenait une population de 71 533 cas de BC et 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de population, respectivement. Une utilisation élevée d'hydrochlorothiazide (dose cumulée $\geq 50\ 000$ mg) était associée à un rapport de cotes (OR) ajusté de 1,29 (IC à 95 % : 1,23-1,35) pour la CC et de 3,98 (IC à 95 % : 3,68-4,31) pour la CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour CB et CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer de la lèvre (CE) et l'exposition à l'hydrochlorothiazide : 633 cas de cancer de la lèvre ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage basée sur le risque. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (IC à 95 % : 1,7-2,6) 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 cumulée la plus élevée (~100 000 mg)

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 d'effet sont atteintes respectivement en 1 heure et 3-4 heures. La courbe de concentration plasmatique du losartan n'est pas modifiée de manière cliniquement significative lorsque le médicament est administré avec un repas normal.

Distribution

Losartan

Le losartan et son métabolite actif sont liés à au moins 99 % aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine. Le volume de distribution du losartan est de 34 litres. Des études chez le rat indiquent que le losartan traverse peu ou pas du tout 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 convertis en son métabolite actif. Après administration orale et intraveineuse de losartan potassique marqué au ¹⁴C, la radioactivité circulante dans le plasma est principalement attribuée au losartan et à son métabolite actif. Une très faible conversion 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, dont 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, environ 4 % de la dose de losartan est excrétée dans l'urine sous forme inchangée et environ 6 % sous forme de métabolite actif. La pharmacocinétique du losartan et de son métabolite actif est linéaire pour des doses orales de losartan potassique allant jusqu'à 200 mg.

Après administration orale, les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif diminuent de manière polyexponentielle, avec une demi-vie terminale de l'ordre de 2 heures et de 6 à 9 heures, respectivement. Lorsqu'il est administré à une dose de 100 mg une fois par jour, ni le losartan ni son métabolite actif ne s'accumulent de manière significative dans le plasma.

Le losartan et ses métabolites sont éliminés par les voies biliaire et urinaire. Chez l'homme, après administration d'une dose orale de losartan marqué au ¹⁴ C, environ 35 % de la radioactivité est récupérée dans les urines et 58 % dans les fèces.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé mais est rapidement éliminé par les reins. La surveillance 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 de 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 plus jeunes.

Losartan

Après administration orale chez des patients atteints de cirrhose alcoolique légère à modérée, les concentrations plasmatiques de losartan et de son métabolite actif étaient respectivement 5 et 1,7 fois plus élevées que chez les jeunes volontaires de sexe masculin.

Des études pharmacocinétiques ont montré que l'ASC du losartan chez des sujets sains de sexe masculin n'est 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 par rapport aux sujets 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 PRÉCLINIQUES

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie générale, de génotoxicité et de potentiel carcinogène n'ont révélé aucun danger pour l'homme. Le potentiel toxique de l'association losartan/hydrochlorothiazide a été évalué dans des études de toxicité chronique d'une durée allant jusqu'à 6 mois chez le rat et le chien après administration orale et les modifications observées avec l'association étaient principalement dues au losartan. L'administration de l'association losartan/hydrochlorothiazide entraîne une diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite), une augmentation de l'urémie, une diminution du poids du cœur (sans corrélation histologique) et des modifications digestives (lésions des muqueuses, ulcères, érosions, il n'y a aucune preuve de tératogénicité chez les rats ou les lapins traités par l'association losartan/hydrochlorothiazide. Une toxicité fœtale chez le rat, mise en évidence par une légère augmentation des côtes surnuméraires dans la génération F1, a été observée lorsque les femelles ont été traitées avant et pendant la gestation. Dans les études avec le losartan seul, des effets indésirables sur le fœtus et le nouveau-né, y compris la néphrotoxicité et la mort fœtale, sont survenus lorsque des rates gravides étaient traitées par l'association losartan/hydrochlorothiazide à la fin de la gestation et/ou pendant l'allaitement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté

La cellulose microcristalline

Amidon de maïs

Hydroxypropylcellulose

Crosspovidone

Dioxyde de silicium colloïdal

Talc purifié

Stéarate de magnésium

Pelliculage

Wincoat WT AQ 1001

Jaune de quinoléine supra

Talc purifié

Eau purifiée

6.2. INCOMPATIBILITÉS

N'est pas applicable

6.3. DURÉE DE CONSERVATION

3 années.

6.4. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Tenir hors de portée des enfants.

6.5. NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

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

6.6. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET DE MANIPULATION

Pas d'exigences particulières.

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

FIZA HEALTHCARE LIMITÉE

PO BOX NO: 1961, DUBAÏ, EAU

SUITE 303-305, TOUR AL FUTTAIM

AL MAKTOUM RUE DEIRA.

NOM DU FABRICANT:

SWISS GARNIER LIFE SCIENCES

21-23 INDUSTRIAL AREA, MEHATPUR,

DISTT-UNA, HIMACHAL PRADESH (INDIA)

(HP) -174315.

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

G080/13

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT D'AUTORISATION

15/03/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2022

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE LIVRAISON :

Liste 1