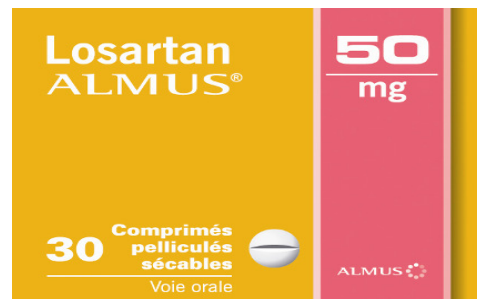


**ALMUS® lance le Losartan et le Losartan Hydrochlorothiazide**

La marque de génériques d'Alliance Healthcare France propose 4 nouveautés. La gamme comporte désormais 121 présentations développées à partir de 58 molécules.

**Losartan Almus® 50 mg :**

- DCI : Losartan Almus® 50 mg
- Présentation : 30 comprimés pelliculés sécables
- CIP : 34009 398 478 7 0
- Prix Fabricant HT (PF HT) : 7,09 €
- Prix Public TTC (PP TTC) : 12,07 €
- Remboursement Sécurité Sociale : 65%
- Princeps : Cozaar® 50 mg
- Domaine thérapeutique : cardiologie
- Liste I



**Losartan Almus® 100 mg :**

- DCI : Losartan Almus® 100 mg
- Présentation : 30 comprimés pelliculés
- CIP : 34009 398 506 0 3
- Prix Fabricant HT (PF HT) : 12,23 €
- Prix Public TTC (PP TTC) : 20,39 €
- Remboursement Sécurité Sociale : 65%
- Princeps : Cozaar® 100 mg
- Domaine thérapeutique : cardiologie
- Liste I



**Losartan Hydrochlorothiazide Almus® 50 mg / 12,5 mg :**

- DCI : Losartan HCTZ Almus® 50 mg / 12,5 mg
- Présentation : 30 comprimés pelliculés
- CIP : 34009 398 942 5 6
- Prix Fabricant HT (PF HT) : 7,09 €
- Prix Public TTC (PP TTC) : 12,07 €
- Remboursement Sécurité Sociale : 65%
- Princeps : Hyzaar® 50 mg / 12,5 mg
- Domaine thérapeutique : cardiologie
- Liste I



**Losartan Hydrochlorothiazide Almus® 100 mg / 25 mg :**

- DCI : Losartan HCTZ Almus® 100 mg / 25 mg
- Présentation : 30 comprimés pelliculés
- CIP : 34009 398 954 3 7
- Prix Fabricant HT (PF HT) : 12,23 €
- Prix Public TTC (PP TTC) : 20,39 €
- Remboursement Sécurité Sociale : 65%
- Princeps : Fortzaar® 100 mg / 25 mg
- Domaine thérapeutique : cardiologie
- Liste I



*Alliance Healthcare France est une entreprise leader de la répartition pharmaceutique et de la distribution de produits de santé. Elle propose une approche complète et personnalisée de solutions et services à l'attention de ses différents partenaires, pharmaciens d'officine comme industrie pharmaceutique. Elle a réalisé un chiffre d'affaires proche de 5 milliards d'euros au cours de l'exercice avril 2008 - mars 2009.*

*Alliance Healthcare France fait partie de la Division Répartition Pharmaceutique (Alliance Healthcare) du groupe Alliance Boots, qui développe ses activités dans plus de 20 pays. La Division Alliance Healthcare fait bénéficier de ses services plus de 140 000 pharmacies, hôpitaux et centres de soins grâce à son réseau international de 370 dépôts. [www.alliance-healthcare.fr](http://www.alliance-healthcare.fr)*

*Almus® est la marque de génériques d'Alliance Healthcare. Lancée en 2006 sur le marché français, la marque figure parmi les acteurs reconnus du marché. Elle se caractérise par un packaging innovant, grâce à l'utilisation de couleurs denses et contrastées, qui permet de différencier les molécules et leurs différents dosages sécurisant ainsi le patient et facilitant l'observance. La marque Almus® est présente au Royaume-Uni, en Italie, en Espagne et au Portugal : [www.almus.com](http://www.almus.com)*

\*\*\*

**Contact presse :**

Laure d'Astorg-Hénault

Attachée de Presse – Alliance Healthcare France

Tél : 01 40 80 18 51 – 06 11 21 32 64

Email : [laure.dastorg@alliance-healthcare.fr](mailto:laure.dastorg@alliance-healthcare.fr)

**Mentions légales :**  
**Losartan ALMUS<sup>®</sup> 50 mg et 100 mg**

**LOSARTAN ALMUS 50 mg et 100 mg, comprimé pelliculé.**

**COMPOSITION :**

Losartan potassique 50 mg ou 100 mg pour un comprimé pelliculé. Excipients qsp un comprimé pelliculé. Excipient à effet notoire : lactose.

**INDICATIONS THERAPEUTIQUES :**

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes et les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans. Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients adultes hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme.

**POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :**

Les comprimés de losartan doivent être avalés avec un verre d'eau. LOSARTAN ALMUS peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Hypertension :

La posologie initiale et d'entretien habituelle est de 50 mg une fois par jour chez la plupart des patients. L'effet antihypertenseur maximal est atteint dans les 3 à 6 semaines suivant le début du traitement. Chez certains patients, l'augmentation de la posologie à 100 mg une fois par jour (le matin) peut permettre d'accroître l'efficacité thérapeutique. Le losartan peut être administré avec d'autres antihypertenseurs, particulièrement avec des diurétiques (hydrochlorothiazide par exemple).

Réduction du risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme :

La posologie initiale habituelle est de 50 mg de losartan une fois par jour. Une faible dose d'hydrochlorothiazide sera ajoutée et/ou la dose de losartan sera augmentée à 100 mg une fois par jour en fonction de la réponse tensionnelle.

Populations particulières :

Utilisation chez les patients présentant une hypovolémie :

Chez les patients présentant une hypovolémie (par exemple ceux recevant des diurétiques à fortes doses), il convient d'instaurer le traitement à la posologie de 25 mg une fois par jour.

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 et chez les patients hémodialysés.

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques :

Une dose plus faible doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique. Il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Le losartan est donc contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Utilisation chez les enfants et adolescents :

Les données concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi du losartan dans le traitement de l'hypertension chez les enfants et adolescents de 6 à 18 ans sont limitées. Des données limitées de pharmacocinétique sont disponibles chez les enfants hypertendus âgés de plus d'un mois. Chez les patients capables d'avaler des comprimés, la posologie recommandée est de 25 mg une fois par jour pour un poids corporel compris entre 20 et 50 kg. (Dans des cas exceptionnels, la posologie pourra

être augmentée jusqu'à une dose maximale de 50 mg une fois par jour). La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse tensionnelle. Chez les patients de plus de 50 kg, la dose habituelle est de 50 mg une fois par jour. Dans des cas exceptionnels, la posologie peut être adaptée jusqu'à une dose maximale de 100 mg une fois par jour. Les doses supérieures à 1,4 mg/kg (ou supérieures à 100 mg) par jour n'ont pas été étudiées chez l'enfant et l'adolescent. Le losartan est déconseillé chez l'enfant de moins de 6 ans compte tenu de l'insuffisance de données dans cette tranche d'âge. Compte tenu de l'absence de données, le losartan ne doit pas être utilisé chez les enfants ayant un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>. Le losartan est également déconseillé chez les enfants présentant une insuffisance hépatique.

#### Utilisation chez les sujets âgés :

Une posologie initiale de 25 mg devra être envisagée chez les patients de plus de 75 ans bien qu'aucun ajustement posologique ne soit habituellement nécessaire chez ces patients.

#### **CONTRE-INDICATIONS :**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Insuffisance hépatique sévère.

#### **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI :**

##### Hypersensibilité :

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

##### Hypotension et déséquilibres hydro-électrolytiques :

Une hypotension symptomatique peut survenir, particulièrement après la première dose et après une augmentation de la posologie, chez les patients qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, due(s) à un traitement diurétique intensif, un régime sans sel, des diarrhées ou des vomissements. Il convient de traiter ces pathologies avant l'administration du losartan ou d'instaurer le traitement à une posologie plus faible. Ceci s'applique aussi aux enfants et aux adolescents de 6 à 18 ans.

##### Déséquilibres électrolytiques :

Les déséquilibres électrolytiques sont fréquents et doivent être pris en compte chez les patients présentant une insuffisance rénale, qu'ils soient diabétiques ou non. Dans une étude clinique menée chez des patients diabétiques de type 2 présentant une néphropathie, l'incidence des hyperkaliémies a été plus élevée dans le groupe traité par le losartan que dans le groupe recevant le placebo. Les concentrations plasmatiques de potassium ainsi que la clairance de la créatinine devront donc être étroitement surveillées, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/mn. Les diurétiques épargneurs de potassium, les suppléments potassiques et les substituts de sel contenant du potassium ne doivent pas être utilisés en association avec le losartan.

##### Insuffisance hépatique :

Compte tenu des données pharmacocinétiques mettant en évidence une augmentation significative des concentrations plasmatiques du losartan chez les patients cirrhotiques, une réduction de la posologie doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique. Il n'y a pas d'expérience clinique avec le losartan chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Le losartan ne doit donc pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique sévère. Le losartan ne doit pas non plus être utilisé chez les enfants présentant une insuffisance hépatique.

##### Insuffisance rénale :

Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine, 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 devra être utilisé avec prudence chez ces patients. *Utilisation chez les enfants et adolescents présentant une insuffisance rénale* : Compte tenu de l'absence de données, le losartan ne doit pas être utilisé chez les enfants présentant un débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La fonction rénale devra être régulièrement surveillée pendant le traitement en raison du risque d'altération et plus particulièrement lorsque le losartan est administré en présence d'autres troubles (fièvre, déshydratation) favorisant cette altération. L'utilisation concomitante du losartan et des IEC est connue pour détériorer la fonction rénale. Cette association ne doit donc pas être utilisée.

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. Le losartan ne devra donc pas être utilisé.

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 présentant ou non une insuffisance rénale. L'expérience clinique du losartan chez les patients présentant une insuffisance cardiaque avec insuffisance rénale sévère, chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (classe IV de la NYHA) mais aussi chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une arythmie cardiaque symptomatique menaçant le pronostic vital est limité. Le losartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. L'association du losartan et d'un bêtabloquant doit être utilisée avec prudence.

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive :

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

Excipients :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Grossesse :

Le losartan ne doit pas être débuté au cours de la grossesse. Chez les patientes qui envisagent une grossesse, à moins que le traitement par losartan soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par le losartan doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

Autres mises en garde et précautions :

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.

**INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :**

D'autres antihypertenseurs peuvent majorer l'action hypotensive du losartan. Le risque d'hypotension peut être majoré lors de l'administration concomitante avec d'autres substances (telles que antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, baclofène et amifostine) qui peuvent induire une

hypotension artérielle (effet indésirable). Le losartan est principalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) 2C9 en son métabolite acide carboxylique actif. Il a été observé dans une étude clinique que le fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9) diminue l'exposition au métabolite actif d'environ 50 %. La concentration plasmatique du métabolite actif est diminuée de 40 % en cas d'administration concomitante de losartan et de rifampicine (un inducteur des enzymes du métabolisme). La pertinence clinique de cet effet est inconnue. Aucune différence en termes d'exposition n'a été observée en cas d'administration concomitante avec la fluvastatine (un inhibiteur faible du CYP2C9). Comme avec d'autres médicaments qui inhibent l'angiotensine II ou ses effets, l'administration concomitante de médicaments retenant le potassium (par exemple les diurétiques épargneurs de potassium : amiloride, triamtèrene, spironolactone) ou susceptibles d'augmenter les taux de potassium (par exemple l'héparine), de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium peut provoquer une élévation de la kaliémie. Une administration concomitante est déconseillée. Des augmentations réversibles de la lithémie avec ou sans phénomène toxique associé ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium et d'IEC. De très rares cas ont également été rapportés avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. La prudence s'impose en cas de co-administration de lithium et de losartan. Si cette association s'avère indispensable, il est recommandé de surveiller la lithémie. L'effet antihypertenseur peut être diminué en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique utilisé à des doses anti-inflammatoires et AINS non sélectifs). Chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante, la co-administration d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques et d'AINS peut entraîner une aggravation de la fonction rénale avec possibilité d'insuffisance rénale aiguë et une augmentation du potassium sérique. 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.

#### **GROSSESSE ET ALLAITEMENT :**

##### **Grossesse :**

Le losartan ne doit pas être utilisé pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. Le losartan est contre-indiqué pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse. Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après une exposition aux IEC au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister avec cette classe. A moins que le traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II soit considéré comme essentiel, chez les patientes qui envisagent une grossesse, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par losartan doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être débuté. L'exposition à un traitement par antagoniste de l'angiotensine II pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse est connue pour entraîner 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 au losartan à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par losartan doivent être surveillés sur le plan tensionnel.

##### **Allaitement :**

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de losartan au cours de l'allaitement, le losartan est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né et le prématuré.

#### **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES 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 utilisateurs de machines doivent être avertis que les

traitements antihypertenseurs peuvent parfois provoquer des étourdissements ou une somnolence, en particulier en début de traitement ou lors d'une augmentation de la posologie.

#### **EFFETS INDESIRABLES :**

Le losartan a été évalué comme suit : dans des études cliniques contrôlées réalisées dans l'hypertension artérielle essentielle, chez environ 3.300 patients adultes, âgés de 18 ans et plus, dans une étude clinique contrôlée réalisée chez 9.193 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans et présentant une hypertrophie ventriculaire gauche, dans une étude clinique contrôlée réalisée chez 177 enfants et adolescents hypertendus, âgés de 6 à 16 ans. Dans ces études cliniques, les étourdissements ont été l'effet indésirable le plus fréquent. La fréquence des effets indésirables répertoriés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

#### Hypertension artérielle :

Les événements indésirables suivants ont été rapportés dans les études cliniques contrôlées menées avec le losartan dans l'hypertension essentielle chez environ 3.300 patients adultes de 18 ans et plus : *Affections du système nerveux* : Fréquent : étourdissements, vertiges. Peu fréquent : somnolence, céphalées, troubles du sommeil. *Affections cardiaques* : Peu fréquent : palpitations, angor. *Affections vasculaires* : Peu fréquent : hypotension orthostatique (en particulier chez les patients en déplétion intravasculaire, par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou traités par diurétiques à hautes doses), effets orthostatiques dose-dépendants, rash. *Affections gastro-intestinales* : Peu fréquent : douleurs abdominales, constipation persistante. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : Peu fréquent : asthénie, fatigue, œdème. *Investigations* : Dans les études cliniques contrôlées, des modifications cliniquement significatives des paramètres biologiques standards ont été rarement associées à l'administration de comprimés de losartan. Des élévations de l'ALAT sont survenues rarement et, en général, ont disparu à l'arrêt du traitement. Dans les études cliniques menées dans l'hypertension, une hyperkaliémie (taux de potassium sérique  $> 5,5$  mmol/l) a été rapportée chez 1,5 % des patients.

#### Hypertension avec hypertrophie ventriculaire gauche :

Les événements indésirables suivants ont été rapportés dans une étude clinique contrôlée menée chez 9.193 patients hypertendus, âgés de 55 à 80 ans et présentant une hypertrophie ventriculaire gauche : *Affections du système nerveux* : Fréquent : étourdissements. *Affections de l'oreille et du labyrinthe* : Fréquent : vertiges. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : Fréquent : asthénie/fatigue.

#### Depuis la mise sur le marché :

Les événements indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché : *Affections hématologiques et du système lymphatique* : Fréquence indéterminée : anémie, thrombopénie. *Affections de l'oreille et du labyrinthe* : Fréquence indéterminée : acouphènes. *Affections du système immunitaire* : Rare : hypersensibilité : réactions anaphylactiques, angio-œdème 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'angio-œdème lié à l'administration d'autres médicaments, notamment des IEC ; vascularite incluant un purpura rhumatoïde (Henoch-Schönlein). *Affections du système nerveux* : Fréquence indéterminée : migraine. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : Fréquence indéterminée : toux. *Affections gastro-intestinales* : Fréquence indéterminée : diarrhée, pancréatite. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : Fréquence indéterminée : malaise. *Affections hépatobiliaires* : Rare : hépatite. Fréquence indéterminée : anomalies de la fonction hépatique. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : Fréquence indéterminée : urticaire, prurit, rash, photosensibilité. *Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif* : Fréquence indéterminée : myalgies, arthralgies, rhabdomyolyse. *Affections des organes de reproduction et du sein* : Fréquence indéterminée : troubles de l'érection/impuissance. *Affections du rein et des voies urinaires* : Des modifications de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale, dues à l'inhibition du système rénine-angiotensine-

aldostérone, ont été rapportées chez des patients à risque ; ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement. *Affections psychiatriques* : Fréquence indéterminée : dépression. *Investigations* : Fréquence indéterminée : hyponatrémie.

#### Enfants et adolescents :

Le profil des effets indésirables chez les enfants et adolescents semble être comparable à celui observé chez les adultes. Les données sont limitées dans cette population.

#### **SURDOSAGE :**

**Symptômes d'une intoxication** : aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Les symptômes les plus probables, en fonction de l'importance du surdosage, sont une hypotension, une tachycardie et éventuellement une bradycardie.

#### **Traitement de l'intoxication** :

La conduite à tenir dépend du moment de l'ingestion du médicament ainsi que du type et de la sévérité des symptômes. La priorité doit être donnée à la stabilisation du système cardiovasculaire. Après une ingestion orale, il est recommandé d'administrer une dose suffisante de charbon activé et de surveiller ensuite étroitement les paramètres vitaux, en les corrigeant si nécessaire. Ni le losartan ni son métabolite actif ne peuvent être éliminés par hémodialyse.

#### **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :**

Antagonistes de l'angiotensine II, Code ATC: C09CA01.

#### **PRESENTATION :**

**Losartan ALMUS 50 mg** : AMM (2009) 34009 398 478 7 0 : 30 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes thermoformées (PVDC/PE/Aluminium). Prix : 12,07 € - Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect. Liste I.

**Losartan ALMUS 100 mg** : AMM (2009) 34009 398 506 0 3 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVDC/PE/Aluminium). Prix : 20,39 € - Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect. Liste I.

**ALMUS FRANCE** – 211, avenue des Grésillons – 92230 GENNEVILLIERS. Pour une information complète : se reporter au RCP des produits. Date de Révision : Octobre 2009.

**Mentions légales :**  
**Losartan Hydrochlorothiazide ALMUS® 50 mg / 12,5 mg**  
**et 100 mg / 25 mg**

**Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS 50 mg/12,5 mg et 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé.**

**COMPOSITION :**

Losartan potassium 50 mg ou 100 mg Hydrochlorothiazide 12,5 mg ou 25 mg. Excipients qsp un comprimé pelliculé. Excipient à effet notoire : lactose. Chaque comprimé contient 112,5 mg ou 225 mg de lactose anhydre.

**INDICATIONS THERAPEUTIQUES :**

Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS 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.

**POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :**

Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS peut être administré avec d'autres antihypertenseurs. Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS doit être avalé avec un verre d'eau. Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS peut être pris au cours ou en dehors des repas.

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 ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. Il est recommandé d'augmenter progressivement la dose de chaque composant individuel (losartan et hydrochlorothiazide). Si la clinique le justifie, le relais direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé chez les patients ne présentant pas une réponse tensionnelle suffisante. La posologie habituelle en traitement d'entretien est de un comprimé de Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS 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 ALMUS 50 mg/12,5 mg, la posologie peut être augmentée à un comprimé de Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS 100 mg/25 mg (100 mg de losartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) une fois par jour. La dose maximale est de un comprimé de Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS 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. Le losartan/hydrochlorothiazide dosé à 100/12,5 (losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg) est disponible pour les patients qui ne présentent pas une réponse tensionnelle suffisante avec 100 mg de losartan.

Utilisation chez les patients insuffisants rénaux et patients hémodialysés :

Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 30 à 50 ml/mn). 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 atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn).

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.

Utilisation chez les sujets âgés :

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

Utilisation chez les enfants et adolescents (en dessous de 18 ans) :

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

**CONTRE-INDICATIONS :**

Hypersensibilité au losartan, aux dérivés sulfamidés (tels que l'hydrochlorothiazide) ou à l'un des excipients. Hypokaliémie ou hypercalcémie résistante au traitement. Insuffisance hépatique sévère, cholestase et troubles obstructifs biliaires. Hyponatrémie réfractaire. Hyperuricémie symptomatique/goutte. 2ème et 3ème trimestres de la grossesse. Allaitement. Insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire clairance de la créatinine < 30 ml/mn). Anurie.

**MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :**

**Losartan :**

Angio-œdème :

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

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 ALMUS.

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/mn. Les diurétiques épargneurs de potassium, les suppléments potassiques et les substituts de sel contenant du potassium ne doivent pas être utilisés en association avec le losartan.

Insuffisance hépatique :

Compte tenu des données pharmacocinétiques mettant en évidence une augmentation significative des concentrations plasmatiques de losartan chez les patients cirrhotiques, Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS 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. Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère.

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. Les comprimés de losartan ne devront donc pas être utilisés.

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.

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 :

Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS ne doit pas être débuté au cours de la grossesse. A moins que le traitement par losartan/hydrochlorothiazide 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 Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

**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. Un diabète latent peut se manifester sous traitement thiazidique. Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne. Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides.

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

Insuffisance hépatique :

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique évolutive, en raison du risque de cholestase intra-hépatique et des modifications mineures de l'équilibre hydro-électrolytique pouvant provoquer un coma hépatique. Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. 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 :

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

**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, l'administration concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple spironolactone, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium peut provoquer une élévation de la kaliémie. Une administration concomitante est déconseillée. Comme avec d'autres médicaments qui agissent sur l'excrétion de sodium, il existe un risque de diminution de la quantité de lithium excrétée. La lithémie doit donc être surveillée attentivement en cas d'administration concomitante de sels de lithium et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. L'effet antihypertenseur peut être diminué en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS (c'est-à-dire les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses anti-inflammatoires) et 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. Autres substances entraînant une hypotension comme les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène, l'amifostine: utilisation concomitante: le risque d'hypotension peut être majoré lors de l'administration concomitante avec ces médicaments qui baissent la pression artérielle, que ce soit leur effet principal attendu ou un effet secondaire.

**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 cholestyramine et colestipol : L'absorption de l'hydrochlorothiazide est diminuée en présence de résines échangeuses d'anions. Des doses uniques de cholestyramine 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 (probenecid, 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 probenecid 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, biperiden) : 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, methotrexate) : 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.

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

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 modifiant 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 la kaliémie (par exemple, les digitaliques et les anti-arythmiques) et avec les médicaments suivants pouvant provoquer des torsades de pointe (tachycardie ventriculaire), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant aux torsades de pointe: + Antiarythmiques de classe Ia (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: bépéridil, 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 test de laboratoire : Du fait de l'effet sur le métabolisme du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent influencer sur les tests de la fonction parathyroïdienne.

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 IV), corticoïdes, ACTH ou laxatifs stimulants : L'hydrochlorothiazide peut majorer les déséquilibres électrolytiques, en particulier l'hypokaliémie.

## **GROSSESSE ET ALLAITEMENT :**

### **Grossesse :**

L'utilisation du losartan est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse. L'utilisation du losartan est contre-indiquée aux 2e et 3e trimestres de la grossesse. Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après une exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister avec cette classe. A moins que le traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II 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 losartan doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être débuté. L'exposition au losartan pendant les 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner 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 au losartan à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par losartan doivent être surveillés sur le plan tensionnel. L'hydrochlorothiazide peut réduire le volume plasmatique et le flux sanguin utéroplacentaire. Les diurétiques thiazidiques passent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le sang du cordon. Ils peuvent provoquer des troubles électrolytiques pour le fœtus et d'autres réactions qui ont été observées chez l'adulte. Des cas de thrombocytopénie chez le nouveau-né et de jaunisse chez le fœtus ou le nouveau-né ont été rapportés après que les mères aient été traitées par des diurétiques thiazidiques.

### **Allaitement :**

On ne sait pas si le losartan est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, le losartan est excrété dans le lait des rates allaitantes. Les diurétiques thiazidiques passent dans le lait humain et peuvent empêcher la sécrétion lactée. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS est contre-indiqué au cours de l'allaitement.

## **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES 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 utilisateurs de machines doivent être avertis que les traitements antihypertenseurs peuvent parfois provoquer des étourdissements ou une somnolence, en particulier en début de traitement ou lors d'une augmentation de la posologie.

## **EFFETS INDESIRABLES :**

Les effets indésirables ci-dessous sont répertoriés, si approprié, par classe d'organe et fréquence selon la convention suivante : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; Fréquent: ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; Peu fréquent: ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; Rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) ; Très rare ( $\leq 1/10000$ ) ; Inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans les essais cliniques menés avec le losartan 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 et/ou l'hydrochlorothiazide. Dans les études cliniques contrôlées menées dans l'hypertension essentielle, les étourdissements ont été le seul effet indésirable lié au médicament et rapporté avec une fréquence supérieure au placebo chez au moins 1 % des patients traités par losartan et

hydrochlorothiazide. En plus de ces effets, les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché sont les suivants : *Affections hépatobiliaires* : Rare: hépatite. *Investigations* : Rare: hyperkaliémie, augmentation des ALAT. D'autres effets indésirables rapportés avec l'un des composants individuels pourraient être des effets indésirables observés avec l'association losartan/hydrochlorothiazide.

#### **Losartan** :

*Affections hématologiques et du système lymphatique* : Peu fréquent: anémie, purpura rhumatoïde, ecchymoses, hémolyse. *Affection du système immunitaire* : Rare: réactions anaphylactiques, angio-œdème, urticaire. *Troubles du métabolisme et de la nutrition* : Peu fréquent: anorexie, goutte. *Affections psychiatriques* : Fréquent: insomnie. Peu fréquent: anxiété, troubles anxieux, peur panique, confusion, dépression, anomalie des rêves, troubles du sommeil, somnolence, troubles de la mémoire. *Affections du système nerveux* : Fréquent: céphalées, étourdissements. Peu fréquent: nervosité, paresthésie, neuropathie périphérique, tremblements, migraine, syncope. *Affections oculaires* : Peu fréquent: vision trouble, sensation de brûlure/de picotement dans les yeux, conjonctivite, baisse de l'acuité visuelle. *Affection de l'oreille et du labyrinthe* : Peu fréquent: vertiges, acouphènes. *Affections cardiaques* : Peu fréquent: hypotension, hypotension orthostatique, sternalgie, angor, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, palpitations, arythmie (fibrillation auriculaire, bradycardie sinusale, tachycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire). *Affections vasculaires* : Peu fréquent: vascularite. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : Fréquent: toux, infections des voies respiratoires hautes, congestion nasale, sinusite, troubles des sinus. Peu fréquent: gêne pharyngée, pharyngite, laryngite, dyspnée, bronchite, épistaxis, rhinite, congestion pulmonaire. *Affections gastro-intestinales* : Fréquent: douleur abdominale, nausées, diarrhée, dyspeisie. Peu fréquent: constipation, douleur dentaire, sécheresse de la bouche, flatulence, gastrite, vomissements. *Affections hépatobiliaires* : Inconnue: anomalies de la fonction hépatique. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : Peu fréquent: alopecie, dermatite, sécheresse de la peau, érythème, bouffées vasomotrices, photosensibilité, prurit, rash, urticaire, sudation. *Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif* : Fréquent: crampes musculaires, douleur lombaire, douleur à la jambe, myalgies. Peu fréquent: douleur des bras, gonflement des articulations, douleur des genoux, douleur musculosquelettique, douleur à l'épaule, raideur, arthralgie, arthrite, coxalgie, fibromyalgie, faiblesse musculaire. *Affections du rein et des voies urinaires* : Peu fréquent: nycturie, mictions fréquentes, infection des voies urinaires.

*Affections des organes de reproduction et du sein* : Peu fréquent: baisse de la libido, impuissance. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : Fréquent: asthénie, fatigue, douleur thoracique. Peu fréquent: œdème du visage, fièvre. *Investigations* : Fréquent: hyperkaliémie, baisse modérée de l'hématocrite et de l'hémoglobine. Peu fréquent: élévation modérée de l'urémie et de la créatinine sérique. Très rare: élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine.

#### **Hydrochlorothiazide** :

*Affections hématologiques et du système lymphatique* : Peu fréquent: agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, purpura, thrombopénie. *Affections du système immunitaire* : Rare: réaction anaphylactique. *Troubles du métabolisme et de la nutrition* : Peu fréquent: anorexie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypokaliémie, hyponatrémie. *Affections psychiatriques* : Peu fréquent: insomnie. *Affections du système nerveux* : Fréquent: céphalalgie. *Troubles oculaires* : Peu fréquent: vision trouble transitoire, xanthopsie. *Affections vasculaires* : Peu fréquent: angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée). *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : Peu fréquent: détresse respiratoire incluant pneumopathie et œdème pulmonaire. *Affections gastro-intestinales* : Peu fréquent: sialadénite, spasmes, irritation gastrique, nausées, vomissements, diarrhée, constipation. *Affections hépatobiliaires* : Peu fréquent: ictère (cholestase intrahépatique), pancréatite. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : Peu fréquent: réactions de photosensibilité, urticaire, syndrome de Lyell. *Affections musculo-squelettiques, osseuses, du tissu conjonctif* : Peu fréquent: crampes musculaires. *Affections du rein et des voies urinaires* : Peu fréquent: glycosurie, néphrite interstitielle, anomalie de la fonction rénale, insuffisance rénale. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : Peu fréquent: fièvre, étourdissements.

**SURDOSAGE** : Aucune information spécifique sur le traitement d'un surdosage par Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS n'est disponible. Le traitement est symptomatique. Le traitement par Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS 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, en fonction de l'importance du surdosage, sont une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie peut survenir en réponse à une stimulation du système nerveux parasympathique (vagal). Si une hypotension symptomatique apparaît, un traitement approprié sera initié. Ni le losartan ni son métabolite actif ne peuvent être éliminés par hémodialyse.

**Hydrochlorothiazide** : Les signes et symptômes les plus fréquents sont ceux causés par la déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation dues à une diurèse excessive. Si le patient a pris également des digitaliques, l'hypokaliémie peut accentuer les arythmies cardiaques. Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.

#### **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :**

Classe pharmacothérapeutique : Association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1) et d'un diurétique thiazidique, Antihypertenseur. Code ATC: C09DA01.

#### **PRESENTATION :**

***Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS 50 mg/12,5 mg :***

AMM (2009) 34009 398 942 5 6 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes formées à froid (polyamide orienté/aluminium/PVC). Prix : 12,07 € - Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect. Liste I.

***Losartan/Hydrochlorothiazide ALMUS 100 mg/25 mg :***

AMM (2009) 34009 398 954 3 7 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes formées à froid (polyamide orienté/aluminium/PVC). Prix : 20,39 € - Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect. Liste I.

**ALMUS FRANCE** – 211, avenue des Grésillons – 92230 GENNEVILLIERS. Pour une information complète : se reporter au RCP des produits. Date de Révision : Novembre 2009.