

ZYLTAN H

Losartan Potassium et Hydrochlorothiazide, Comprimés

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

ZYLTAN H (Losartan Potassium et Hydrochlorothiazide, Comprimés)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :

Losartan Potassium USP 50 mg.

Hydrochlorothiazide USP 12.5 mg.

La liste intégrale des excipients est disponible à la section 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés,

Comprimé pelliculé de couleur brun rougeâtre, de forme oblongue, avec une ligne de cassure sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications Thérapeutiques:

Hypertension : ZYLTAN H est indiqué pour le traitement de l'hypertension chez les patients nécessitant à la fois du losartan et de l'hydrochlorothiazide. Cette association à dose fixe n'est pas indiquée pour le traitement initial de l'hypertension, sauf lorsque l'hypertension est suffisamment grave pour que la valeur d'un contrôle rapide de la pression artérielle dépasse le risque d'initier une thérapie d'association chez ces patients.

Patients hypertendus avec une hypertrophie ventriculaire gauche: ZYLTAN H est indiqué pour réduire le risque d'accident vasculaire cérébral chez les patients souffrant d'hypertension et d'hypertrophie ventriculaire gauche.

4.2 Posologie et Administration:

Hypertension: Un comprimé par jour ou selon l'avis du médecin.

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.

Utilisation chez les patients insuffisants rénaux et patients hémodialysés :

Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 30 à 50 mL/min). Les comprimés de losartan/hydrochlorothiazide ne doivent pas être utilisés chez les patients hémodialysés.

Les comprimés de Zyltan H ne doivent absolument pas être utilisés chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

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 Zyltan H 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 sujets 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.

Mode et voie d'administration: Voie orale. Les comprimés de Zyltan H doivent être avalés entiers avec un verre de l'eau, avec ou sans nourriture.

ZYLTAN H

Losartan Potassium et Hydrochlorothiazide, Comprimés

4.3 Contre-indications

- Le losartan est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à l'un des composants de ce produit;
- L'hydrochlorothiazide est contre-indiqué dans l'anurie et chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à d'autres médicaments dérivés des sulfamides;
- Hypokaliémie ou hypercalcémie résistantes 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);
- L'utilisation concomitante de Zyltan H avec des produits contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Losartan :

- *OEdème de Quincke* : Les patients ayant des antécédents d'oedème de Quincke (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) doivent être étroitement surveillés.
- *Hypotension et déplétion du volume intravasculaire* : Une hypotension symptomatique, en particulier après la première dose, peut survenir chez des patients présentant une déplétion volémique et/ou sodée suite à un traitement diurétique vigoureux, une restriction alimentaire en sel, diarrhée ou vomissements. Ces conditions doivent être corrigées avant l'administration de Zyltan H.
- *Déséquilibres électrolytiques* : les déséquilibres électrolytiques sont fréquents chez les patients insuffisants rénaux, avec ou sans diabète et doit être pris en charge. Par conséquent, les concentrations plasmatiques de potassium et la clairance de la créatinine doivent être étroitement surveillées ; en particulier les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ayant une clairance de la créatinine entre 30-50 ml/min doivent être étroitement surveillés. L'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, des suppléments ou des substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le potassium sérique (par ex. produits contenant du triméthoprim) avec l'association losartan/hydrochlorothiazide n'est pas recommandée.
- *Insuffisance hépatique* : Basé sur des données pharmacocinétiques qui démontrent une augmentation significative de la concentration plasmatique de losartan chez les patients cirrhotiques, Zyltan H doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique légère à modérée. Par conséquent, Zyltan H est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
- *Insuffisance rénale* : Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensinealdostérone, des modifications de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale, ont été rapportés (en particulier chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du système rénine-angiotensinealdostérone, comme les insuffisants cardiaques sévères 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 cliniques chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale.
- *Hyperaldostéronisme primaire* : les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. Par conséquent, l'utilisation des comprimés de Zyltan H n'est pas recommandé.
- *Maladie coronarienne et maladie cérébrovasculaire* : 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.

ZYLTAN H

Losartan Potassium et Hydrochlorothiazide, Comprimés

- *Insuffisance cardiaque* : Chez les insuffisants cardiaques, avec ou sans insuffisance rénale, il existe - comme pour les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine - un risque d'hypotension artérielle sévère et d'insuffisance rénale (souvent aiguë).
- *Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive* : comme avec les autres vasodilatateurs, la prudence s'impose chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale, ou de cardiomyopathie hypertrophique obstructive.
- *Particularités ethniques* : 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 noirs que chez les autres patients, probablement en raison d'une prévalence plus élevée des concentrations en rénine basse dans la population hypertendue noire.
- *Grossesse* : Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.
- *Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)* : Il est établi que l'utilisation concomitante d'un IEC, d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA par coadministration d'un IEC, d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskiren n'est donc pas recommandé. Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne devraient pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Hydrochlorothiazide :

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

- *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.

- *Troubles oculaires* : Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé :

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition aiguë d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent généralement dans les heures à quelques semaines suivant le début du traitement. Le glaucome aigu à angle fermé non traité peut entraîner une perte permanente de la

ZYLTAN H

Losartan Potassium et Hydrochlorothiazide, Comprimés

vision. Le traitement primaire consiste à interrompre la prise de médicament le plus rapidement possible. Des traitements médicaux ou chirurgicaux rapides pourraient être envisagés si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfonamides ou à la pénicilline.

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

- *Insuffisance hépatique* : Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique évolutive, en raison du risque de cholestase intrahépatique et des modifications mineures de l'équilibre hydro-électrolytique pouvant provoquer un coma hépatique.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

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

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

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

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions / combinaisons non recommandées / combinaisons à prendre en compte :

Losartan:

Le losartan n'affecte pas la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie d'une dose unique de warfarine.

Le losartan n'affecte pas la pharmacocinétique de la digoxine orale ou en intraveineuse.

L'administration concomitante de losartan et de phénobarbital a entraîné une réduction d'environ 20 % de l'ASC du losartan et de son métabolite actif.

Il a été rapporté que la rifampicine et le fluconazole réduisent les niveaux de métabolite actif. Les conséquences cliniques de ces interactions n'ont pas été évaluées.

Comme avec d'autres médicaments qui bloquent l'angiotensine II ou ses effets, l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple, la spironolactone, le triamtérène, l'amiloride), de suppléments de potassium, de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le potassium sérique (par exemple, le triméthoprimé contenant produits) peut entraîner une augmentation de la kaliémie. La co-médication est déconseillée.

Comme avec d'autres médicaments qui affectent l'excrétion de sodium, l'excrétion de lithium peut être réduite. Par conséquent, les taux sériques de lithium doivent être surveillés attentivement si des sels de lithium doivent être co-administrés avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

ZYLTRAN H

Losartan Potassium et Hydrochlorothiazide, Comprimés

Lorsque des antagonistes de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec des AINS (c'est-à-dire des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, de l'acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires et des AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir. L'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques et d'AINS peut entraîner un risque accru d'aggravation de la fonction rénale, compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et une augmentation de la kaliémie, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante. L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être suffisamment hydratés et il faut envisager de surveiller la fonction rénale après le début du traitement concomitant, puis périodiquement par la suite.

Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée et traités par des anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2, la co-administration d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peut entraîner une détérioration supplémentaire de la fonction rénale. Ces effets sont généralement réversibles.

Autres substances induisant une hypotension comme les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène, l'amifostine : L'utilisation concomitante de ces médicaments qui abaissent la tension artérielle, comme effet principal ou secondaire, peut augmenter le risque d'hypotension.

Hydrochlorothiazide:

Lorsqu'ils sont donnés simultanément, les médicaments suivants peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques: *Alcool, barbituriques, ou les narcotiques*: la potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.

Médicaments antidiabétiques (médicaments oraux et insuline): l'ajustement de la dose d'antidiabétique peut être nécessaire.

Autres médicaments antihypertenseurs: effet additif ou potentialisation.

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 (probenécide, 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 probenécide ou du sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration concomitante d'un thiazidique peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Agents anticholinergiques (atropine, bipéridène) : Augmentation de la biodisponibilité des diurétiques de type thiazidiques par diminution de la motilité gastro-intestinale et du taux de vidange gastrique.

Agents cytotoxiques (cyclophosphamide, méthotrexate) : Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale de médicaments cytotoxiques et majorer leur effet myélosuppresseur.

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

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 à type de goutte.

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

ZYLTAN H

Losartan Potassium et Hydrochlorothiazide, Comprimés

Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie : Un contrôle périodique de la kaliémie et de l'électrocardiogramme est recommandé lorsque l'association losartan/hydrochlorothiazide est administrée avec des médicaments dont les effets sont affectés par des troubles de la kaliémie (par exemple, les digitaliques et les antiarythmiques) et avec les médicaments suivants pouvant provoquer des torsades de pointe (tachycardie ventriculaire), y compris certains anti-arythmiques, l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant aux torsades de pointe :

- 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, bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, terféridine, vincamine IV).

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

Interaction avec les tests de laboratoire : Du fait de leur 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 contrastes iodés à hautes doses. Le patient devra être réhydraté avant leur administration.

Amphotéricine B (voie parentérale), corticoïdes, ACTH, laxatifs stimulants ou glycyrrhisine (présente dans la réglisse) :

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

4.6 Grossesse et Allaitement

Losartan :

Grossesse :

L'utilisation du losartan n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse.

L'utilisation du losartan est contre-indiquée pendant les 2^e et 3^e trimestres de la grossesse.

allaitantes :

aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation du losartan pendant l'allaitement, le losartan n'est pas recommandé et des traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis pendant l'allaitement sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

Hydrochlorothiazide :

Grossesse :

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 foetoplacentaire et entraîner des effets foetaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'oedème 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.

Allaitement :

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 losartan/hydrochlorothiazide pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Losartan

ZYLTRAN H

Losartan Potassium et Hydrochlorothiazide, Comprimés

Potassium/Hydrochlorothiazide est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être maintenues aussi faibles que possible.

Conclusion:

- ZYLTRAN H, losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg comprimés pelliculés, est déconseillé pendant la grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois car il pourrait nuire gravement à votre enfant s'il était utilisé après le 3ème mois de grossesse.
- Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter. ZYLTRAN H est déconseillé aux femmes qui allaitent et votre médecin pourra choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter.

4.7 Effets sur la capacité à conduire ou manipuler les machines

Aucune étude sur les réactions sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut garder à l'esprit que des étourdissements ou une somnolence peuvent survenir occasionnellement lors de la prise d'un traitement antihypertenseur, en particulier lors de l'initiation du traitement ou lorsque la dose est augmentée.

4.8 Effets indésirables

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

- Si vous ressentez l'effet suivant, arrêtez de prendre ZYLTRAN H, losartan/hydrochlorothiazide 50 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé et informez immédiatement votre médecin ou allez aux urgences de l'hôpital le plus proche : une réaction allergique grave (éruption cutanée, démangeaisons, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge qui peut entraîner des difficultés à avaler ou à respirer). C'est un effet secondaire grave mais rare qui peut affecter plus d'1 patient sur 10 000 mais moins d'1 patient sur 1 000. Vous pouvez avoir besoin de soins médicaux en urgence ou d'une hospitalisation.

Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés :

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : toux, infection des voies respiratoires supérieures, congestion du nez, sinusite, problèmes de sinus/ diarrhée, douleur abdominale, nausées, indigestion / douleurs musculaires ou crampes, douleur dans la jambe, douleur dorsale /insomnie, maux de tête, étourdissements faiblesse, fatigue, douleurs thoraciques/ augmentation des taux de potassium (pouvant entraîner un rythme cardiaque anormal), diminution de l'hémoglobine/ modification de la fonction rénale incluant insuffisance rénale/ trop peu de sucre dans le sang (hypoglycémie).

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : anémie, boutons rouges ou marrons sur la peau (parfois particulièrement sur les pieds, les jambes, les bras et sur les fesses, avec douleur des articulations, gonflement des mains et des pieds, et douleurs à l'estomac), contusions, diminution des globules blancs, problème de coagulation, diminution du nombre de plaquettes/ perte d'appétit, augmentation du taux d'acide urique et crise de goutte, augmentation du taux de sucre sanguin, taux anormaux d'électrolytes dans le sang/anxiété, nervosité, troubles paniques (attaques de panique récurrentes), confusion, dépression, rêves anormaux, troubles du sommeil, somnolence, troubles de la mémoire/ picotements ou sensations similaires, douleurs dans les extrémités, tremblements, migraine, évanouissement/ vision trouble, sensation de brûlure ou de picotement dans les yeux, conjonctivite, dégradation de la vision, vision jaune/ tintements, bourdonnements, grondement ou cliquetis dans les oreilles, vertiges/ pression sanguine basse qui peut être associée à des changements posturaux (sensation de tête légère ou faiblesse en se levant), angine de poitrine (douleur thoracique), battements du cœur anormaux, accident vasculaire cérébral (accident ischémique transitoire, « mini-AVC »), crise cardiaque, palpitations/ inflammation des vaisseaux sanguins qui est souvent associée à une éruption cutanée ou des bleus/ mal de gorge, essoufflement, bronchite, pneumonie, eau dans les poumons (ce qui entraîne une difficulté à respirer), saignement de nez, écoulement nasal, congestion/constipation, constipation opiniâtre, flatulence, troubles gastriques, spasmes de l'estomac, vomissements, sécheresse de la bouche, inflammation des glandes salivaires, mal de dents/ jaunisse (jaunissement des yeux et de la peau),

ZYLTAN H

Losartan Potassium et Hydrochlorothiazide, Comprimés

inflammation du pancréas/ urticaire, démangeaisons, inflammation de la peau, éruption cutanée, rougeur de la peau, sensibilité à la lumière, peau sèche, bouffées de chaleur, transpiration, perte de cheveux/ douleur dans les bras, les épaules, les hanches, les genoux ou autres articulations, gonflement des articulations, raideur, faiblesse musculaire/ mictions fréquentes y compris la nuit, anomalies de la fonction rénale, y compris inflammation des reins, infection des voies urinaires, sucre dans les urines/ diminution de l'appétit sexuel, impuissance/ gonflement du visage, gonflement localisé (oedème), fièvre. *Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) : hépatite (inflammation du foie), anomalies des tests de la fonction hépatique.*

Très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) : détresse respiratoire aiguë (les signes comprennent un essoufflement sévère, de la fièvre, une faiblesse et une confusion).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : symptômes pseudo-grippaux / douleur musculaire inexpliquée avec des urines noires (couleur thé) (rhabdomyolyse)/ taux bas de sodium dans le sang (hyponatrémie)/ sensation de mal-être général (malaise) /altération du goût (dysgueusie)/ cancer de la peau et des lèvres (cancer de la peau non mélanome)/ diminution de la vision ou douleur dans les yeux due à une pression élevée [signes possibles d'une accumulation de fluide dans la couche vasculaire de l'oeil (épanchement choroïdien) ou d'un glaucome aigu à angle fermé].

4.9 Surdosage

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement d'un surdosage avec Zyltan H. Le traitement est symptomatique et de soutien. Le traitement par losartan/hydrochlorothiazide 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 par des procédures établies.

Losartan:

Des données limitées sont disponibles concernant le surdosage chez l'homme. La manifestation la plus probable d'un surdosage serait l'hypotension et la tachycardie ; une bradycardie peut survenir à la suite d'une stimulation parasympathique (vagale). En cas d'hypotension symptomatique, un traitement de soutien doit être institué. Ni le losartan ni le métabolite actif ne peuvent être éliminés par hémodialyse.

Hydrochlorothiazide:

les signes et symptômes les plus fréquemment observés sont ceux causés par une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et une déshydratation résultant d'une diurèse excessive. Si de la digitaline a également été administrée, l'hypokaliémie peut accentuer les arythmies cardiaques. Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Le losartan potassium est un récepteur antagoniste (type AT1) de l'angiotensine II. L'Hydrochlorothiazide est un diurétique et un antihypertenseur.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action:

Losartan-Hydrochlorothiazide : Il a été démontré que les composants de Zyltan H ont un effet additif sur la réduction de la pression artérielle, réduisant la pression artérielle à un degré plus élevé que l'un ou l'autre des composants seuls. On pense que cet effet est le résultat des actions complémentaires des deux composants. De plus, en raison de son effet diurétique, l'hydrochlorothiazide augmente l'activité de la rénine plasmatique, augmente la sécrétion d'aldostérone, diminue le potassium sérique et augmente les taux d'angiotensine II. L'administration de losartan bloque toutes les actions physiologiquement pertinentes de l'angiotensine II et, par inhibition de l'aldostérone, pourrait tendre à atténuer la perte de potassium associée au diurétique.

ZYLTAN H

Losartan Potassium et Hydrochlorothiazide, Comprimés

Il a été démontré que le losartan a un effet uricosurique léger et transitoire. Il a été démontré que l'hydrochlorothiazide provoque des augmentations modestes de l'acide urique ; l'association losartan et hydrochlorothiazide tend à atténuer l'hyperuricémie induite par les diurétiques.

L'effet antihypertenseur de Zyltan H est maintenu pendant une période de 24 heures. Dans les études cliniques d'une durée d'au moins un an, l'effet antihypertenseur a été maintenu avec la poursuite du traitement. Malgré la diminution significative de la pression artérielle, l'administration de Zyltan H n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la fréquence cardiaque. Dans les essais cliniques, après 12 semaines de traitement par losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg, la pression artérielle diastolique en position assise a diminué en moyenne jusqu'à 13,2 mmHg.

Ce médicament est efficace pour réduire la pression artérielle chez les hommes et les femmes, les Noirs et les non-Noirs et chez les patients jeunes (< 65 ans) et plus âgés (≥ 65 ans) et est efficace à tous les degrés d'hypertension.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Losartan: Le losartan est un agent actif par voie orale qui subit un important métabolisme de premier passage par les enzymes du cytochrome P450. Il est converti, en partie, en un métabolite actif de l'acide carboxylique qui est responsable de la majeure partie de l'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II qui suit le traitement par le losartan. Les métabolites du losartan ont été identifiés dans le plasma et l'urine humains. En plus du métabolite acide carboxylique actif, plusieurs métabolites inactifs sont formés. Les cytochromes P450 2C9 et 3A4 sont impliqués dans la biotransformation du losartan en ses métabolites. La demi-vie terminale du losartan est d'environ 2 heures et celle du métabolite est d'environ 6 à 9 heures. La pharmacocinétique du losartan et de son métabolite actif est linéaire avec des doses orales de losartan allant jusqu'à 200 mg et ne change pas avec le temps. Ni le losartan ni son métabolite ne s'accumulent dans le plasma lors d'administrations répétées une fois par jour. Après administration orale, le losartan est bien absorbé et subit un important métabolisme de premier passage ; la biodisponibilité systémique du losartan est d'environ 33 %. Environ 14 % d'une dose de losartan administrée par voie orale sont convertis en métabolite actif. Les concentrations maximales moyennes de losartan et de son métabolite actif sont atteintes en 1 heure et en 3-4 heures, respectivement. Alors que les concentrations plasmatiques maximales du losartan et de son métabolite actif sont approximativement égales, l'ASC du métabolite est environ 4 fois supérieure à celle du losartan. Un repas ralentit l'absorption du losartan et diminue sa Cmax mais n'a que des effets mineurs sur l'ASC du losartan ou sur l'ASC du métabolite (diminution d'environ 10 %).

la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines et environ 6 % sont excrétés dans les urines sous forme de métabolite actif. L'excrétion biliaire contribue à l'élimination du losartan et de ses métabolites. Après administration orale de losartan marqué au ¹⁴C, environ 35 % de la radioactivité est récupérée dans les urines et environ 60 % dans les fèces. Le losartan et son métabolite actif sont fortement liés aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine, avec des fractions plasmatiques libres de 1,3 % et 0,2 %, respectivement. La liaison aux protéines plasmatiques est constante sur la plage de concentration atteinte avec les doses recommandées.

Hydrochlorothiazide: L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé mais est éliminé rapidement par les reins. Lorsque les taux plasmatiques ont été suivis pendant au moins 24 heures, la demi-vie plasmatique varie entre 5,6 et 14,8 heures. Au moins 61 % de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée dans les 24 heures. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire mais pas la barrière hémato-encéphalique et est excrété dans le lait maternel.

5.3 Données de sécurité préclinique

N'est pas applicable.

ZYLTAN H

Losartan Potassium et Hydrochlorothiazide, Comprimés

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Croscarmellose sodique, Cellulose microcristalline, Glycolate d'amidon sodique, Stéarate de magnésium, Talc, Oxyde de fer rouge, Ethylcellulose, Hydroxypropylméthylcellulose 2910 (E 15), Alcool isopropylique, Chlorure de méthylène, Propylène glycol, Dioxyde de titane.

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable

6.3 Durée de conservation

24 Mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30°C, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

ZYLTAN H est disponible en blister de 10 comprimés et emballé dans une boîte de 3 blisters.

6.6 Précautions spéciales d'élimination et autres manipulations

Aucune exigence particulière

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Troikaa Pharmaceuticals Ltd.

Troikaa House, Commerce House – 1, Satya Marg,

Bodakdev, Ahmedabad – 380 054, Gujarat, Inde

Tel: +91-79-26856242 / 43 / 44 / 45

Fax: +91-79-26856246

Email: regaffairs@troikaapharma.com

8 FABRICANT

C-1, Sara Industrial Estate, Selaqui,

Dehradun-248 197, Uttarakhand, India.

9 CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I : uniquement sur prescription médicale.

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Mars 2024