MONOGRAPHIE DE PRODUIT

HYZAAR®

comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide

50 mg/12,5 mg
100 mg/12,5 mg

HYZAAR® DS

comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide

100 mg/25 mg

Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et diurétique

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland, QC H9H 4M7
Canada
www.merck.ca

Date de révision :
Le 11 juin 2019

Numéro de la demande : 224591

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....17
SURDOSAGE.....19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 20
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 23

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 24
ÉTUDES CLINIQUES 25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 25
TOXICOLOGIE 26
RÉFÉRENCES 34

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 35

℞HYZAAR® et ℞HYZAAR® DS

comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 50 mg/12,5 mg, 100 mg/12,5 mg, 100 mg/25 mg.	hydroxypropylcellulose, hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélifié, dioxyde de titane Peuvent contenir de la cire de carnauba. Les comprimés HYZAAR® à 50 mg/12,5 mg et HYZAAR® DS à 100 mg/25 mg renferment aussi du jaune de quinoléine aluminum lake ou du jaune (D & C n° 10) aluminum lake. Le comprimé HYZAAR® à 50 mg/12,5 mg contient 4,24 mg (< 1 mmol) de potassium et les comprimés HYZAAR® à 100 mg/12,5 mg et HYZAAR® DS à 100 mg/25 mg contiennent 8,48 mg (< 1 mmol) de potassium, sous forme de losartan potassique.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

HYZAAR® (losartan potassique et hydrochlorothiazide) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour qui cette association médicamenteuse est appropriée.

HYZAAR® n'est pas indiqué comme traitement initial de l'hypertension essentielle, sauf chez les patients qui présentent une hypertension essentielle grave (TAD en position assise ≥ 110 mmHg) pour qui les bienfaits d'une réduction rapide de la tension artérielle surpassent le risque associé à l'instauration d'un traitement d'association (voir ÉTUDES CLINIQUES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité du produit n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes; cependant, on ne peut pas écarter la possibilité d'une sensibilité plus élevée chez certains patients âgés (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible pour cette population de patients.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- En raison du composant hydrochlorothiazide, HYZAAR® est également contre-indiqué chez les patients qui font de l'anurie ou qui présentent une hypersensibilité à d'autres dérivés des sulfamides.
- Chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ainsi que chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m^2), l'utilisation concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), dont HYZAAR®, ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec un médicament contenant de l'aliskiren est contre-indiquée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine et Fonction rénale, ainsi que INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'IECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskiren).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Administrés pendant la grossesse, les antagonistes des récepteurs (AT_1) de l'angiotensine (ARA) peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Le traitement au moyen de HYZAAR® devrait être interrompu le plus tôt possible après un diagnostic de grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer de la peau autre que le mélanome : Un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC) de la peau] suite à un traitement avec l'hydrochlorothiazide a été rapporté dans certaines études épidémiologiques. Le risque pourrait être supérieur après une utilisation cumulée prolongée (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un des mécanismes possibles à l'origine du CPAM (voir TOXICOLOGIE, Carcinogenèse, Hydrochlorothiazide).

Les patients qui prennent de l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque potentiel de CPAM. Ils doivent être avisés d'inspecter leur peau régulièrement pour l'apparition de toute nouvelle lésion ou tout changement à des lésions existantes et de signaler rapidement toutes lésions suspectes. Les patients doivent également limiter leur exposition au soleil, éviter l'utilisation d'équipement de bronzage intérieur et utiliser une protection solaire adéquate (p. ex., un écran solaire à large spectre avec un FPS de 30 ou plus, des vêtements protecteurs et un chapeau) lorsqu'ils s'exposent au soleil ou aux rayons UV afin de minimiser les risques de cancer de la peau.

Un traitement autre que l'hydrochlorothiazide peut être envisagé chez les patients qui présentent un risque particulièrement élevé de CPAM (p. ex., peau claire, antécédents personnels ou

familiaux de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur concomitant) [voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit].

Système cardiovasculaire

Hypotension : Une hypotension symptomatique est parfois survenue après l'administration du losartan, dans certains cas après la première dose. Ce trouble est plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements. Chez ces patients, à cause d'un risque de chute de la tension artérielle, on doit entreprendre le traitement sous étroite surveillance médicale. Ces recommandations s'appliquent également aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de troubles vasculaires cérébraux de nature ischémique, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (AVC).

Sténose valvulaire : Certaines données théoriques laissent supposer que les patients souffrant de sténose aortique pourraient présenter un risque particulier de réduction de la perfusion coronarienne lors du traitement avec des vasodilatateurs, étant donné que chez ces patients, la diminution de la postcharge est moins prononcée.

Double inhibition du système rénine-angiotensine

Il existe des données indiquant que l'administration d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), tels que HYZAAR®, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) en association avec l'aliskiren augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ainsi que chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m^2). En conséquence, l'utilisation de HYZAAR® en association avec des médicaments contenant de l'aliskiren est déconseillée chez ces patients. L'administration concomitante d'un ARA (notamment HYZAAR®) avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine, comme les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskiren, n'est recommandée chez aucun type de patient, car on ne peut exclure la survenue d'effets indésirables.

Fonction endocrinienne et métabolisme

Métabolisme : Chez certains patients, les diurétiques thiazidiques peuvent produire de l'hyperuricémie ou déclencher une crise de goutte.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer le taux d'iode lié aux protéines sériques sans manifestation de troubles thyroïdiens.

Des augmentations de l'excrétion de magnésium, pouvant conduire à une hypomagnésémie, ont été observées avec l'administration de diurétiques thiazidiques.

Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser l'excrétion urinaire du calcium. Ils peuvent entraîner une élévation légère et intermittente de la calcémie en l'absence de toute anomalie avérée du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée peut être la manifestation d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Il faut interrompre l'administration des diurétiques thiazidiques avant d'effectuer des épreuves de la fonction des parathyroïdes.

Des élévations des taux de cholestérol, de triglycérides et de glucose peuvent être reliées à un traitement aux diurétiques thiazidiques.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Comme les données pharmacocinétiques mettent en relief une élévation significative des concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif après l'administration de COZAAR® (losartan potassique) chez les patients atteints de cirrhose hépatique, il est recommandé d'administrer une dose plus faible aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou ayant déjà souffert d'insuffisance hépatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Les diurétiques thiazidiques devraient être administrés avec prudence aux patients dont la fonction hépatique est altérée ou à ceux qui souffrent d'une affection hépatique évolutive, car les moindres perturbations de l'équilibre des liquides et des électrolytes peuvent entraîner un coma hépatique.

Troubles ophtalmiques

Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé : L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut causer une réaction idiosyncrasique pouvant entraîner une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire d'apparition subite se manifestant généralement dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vision.

Le principal traitement consiste à cesser l'administration de l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Il est possible qu'un traitement médical ou chirurgical immédiat doive être envisagé si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque du glaucome aigu à angle fermé pourraient être notamment des antécédents d'allergie aux sulfamides ou aux pénicillines.

Fonction rénale

Insuffisance rénale : L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner des modifications de la fonction rénale chez les personnes vulnérables. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose artérielle sur rein unique ou une insuffisance cardiaque grave, le traitement avec des médicaments qui inhibent ce système a été relié à de l'oligurie, à une azotémie évolutive et, quoique rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque.

Augmentation du taux de potassium sérique : L'utilisation concomitante d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique peut entraîner une hyperkaliémie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). [Sec. 2.5.]

L'utilisation d'ARA (y compris HYZAAR®) ou d'IECA en association avec des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m^2) [voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'IECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskiren].

Le traitement avec le losartan devrait comprendre une évaluation adéquate de la fonction rénale.

Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec prudence.

En raison du composant hydrochlorothiazide, HYZAAR® n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min).

Azotémie : L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver une hyperazotémie.
Ce médicament peut produire un effet cumulatif chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Si de l'hyperazotémie ou de l'oligurie surviennent au cours du traitement d'une néphropathie évolutive grave, il faut interrompre l'administration de ce diurétique.

Sensibilité/résistance
Réactions d'hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent se manifester chez certains patients, qu'ils aient ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

On a également signalé des risques d'exacerbation ou de déclenchement de lupus érythémateux disséminé chez des patients traités avec l'hydrochlorothiazide.

Photosensibilité : Des réactions de photosensibilité ont été rapportées avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques. Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement avec un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement doit être interrompu.

Populations particulières
Femmes enceintes : Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) comportent des risques de morbidité et de mortalité fœtales et néonatales lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes. Le traitement au moyen de HYZAAR® devrait être interrompu le plus tôt possible après un diagnostic de grossesse.

La prise d'ARA n'est pas recommandée durant la grossesse. Les données épidémiologiques portant sur le risque d'effets tératogènes après une exposition aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (une autre classe de médicaments agissant sur le système SRAA) au cours du premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes. Cependant, on ne peut exclure une légère augmentation du risque. Étant donné les preuves actuelles sur le risque relié aux ARA, cette classe thérapeutique pourrait comporter des risques similaires. Les patientes qui prévoient être enceintes devraient recevoir un autre antihypertenseur pour lequel l'innocuité durant la grossesse a été établie. Le traitement au moyen d'un antagoniste de l'angiotensine II devrait être interrompu le plus tôt possible après un diagnostic de grossesse et, au besoin, un traitement de remplacement devrait être amorcé.

On sait que l'utilisation d'un ARA pendant les deuxième et troisième trimestres entraîne chez l'humain une toxicité fœtale (diminution de la fonction rénale du fœtus, oligoamnios, retard dans l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

On doit surveiller étroitement l'état des nouveau-nés qui ont été exposés *in utero* à un ARA afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut

veiller à maintenir une tension artérielle et une perfusion rénale adéquates. On peut avoir recours à l'exsanguinotransfusion ou à la dialyse pour remédier à l'hypotension ou à l'insuffisance rénale, ou aux deux à la fois; cependant, l'expérience limitée avec ces procédés n'a pas été reliée à des bienfaits cliniques significatifs. Ni le losartan ni le métabolite actif ne peuvent être éliminés par hémodialyse.

Les diurétiques thiazidiques traversent la barrière placentaire et se retrouvent dans le cordon ombilical. L'utilisation systématique de diurétiques chez des femmes enceintes d'autre part en bonne santé n'est pas recommandée, car elle expose la mère et le fœtus à des risques inutiles qui comprennent l'ictère, la thrombopénie, et probablement d'autres effets indésirables observés chez l'adulte. Les diurétiques n'empêchent pas le développement d'une toxémie gravidique et il n'existe aucune preuve satisfaisante quant à l'utilité de ces médicaments dans le traitement de la toxémie.

Données chez l'animal
Des études chez le rat ont mis en évidence des effets secondaires attribuables au losartan potassique chez des fœtus et des nouveau-nés, par exemple une réduction du poids, ainsi que des cas de mortalité et de toxicité rénale. On a décelé des concentrations importantes de losartan et de son métabolite actif dans le lait des rates. D'après les évaluations pharmacocinétiques, ces observations seraient reliées à une exposition au médicament à la fin de la gestation ou au cours de la période de lactation.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si le losartan et son métabolite actif sont excrétés dans le lait maternel humain, mais des concentrations élevées de ces deux composants ont été retrouvées dans le lait maternel de rates en lactation. Les diurétiques thiazidiques passent dans le lait maternel humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et qu'il peut y avoir un risque pour le nourrisson, il faut cesser soit l'allaitement, soit la prise du médicament, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Enfants (< 18 ans) : HYZAAR® n'ayant pas fait l'objet d'études chez les enfants, l'administration du médicament à ce groupe d'âge n'est pas recommandée.

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence globale quant à l'innocuité du produit n'a été mise en évidence entre les patients âgés et les patients plus jeunes; on recommande toutefois d'user de prudence en prescrivant le médicament aux patients âgés en raison de la plus grande vulnérabilité de cette population aux effets des médicaments.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de HYZAAR® a été évaluée chez 2 498 patients présentant une hypertension essentielle. De ces patients, 1 088 ont été traités avec HYZAAR® en monothérapie dans des études cliniques contrôlées. Dans des études cliniques menées au su, 926 patients ont été traités avec HYZAAR® pendant un an ou plus.

Les effets indésirables suivants, susceptibles d'entraîner de graves conséquences, ont rarement été rapportés avec HYZAAR® dans les études cliniques contrôlées : syncope, hypotension.

Dans les études cliniques contrôlées, 2,4 % des patients traités avec HYZAAR® et 2,1 % des sujets qui ont reçu le placebo ont dû cesser le traitement en raison d'effets indésirables sur le plan clinique.

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Dans les études cliniques contrôlées menées à double insu, les effets indésirables qui sont survenus chez ≥ 1 % des patients traités avec l'association losartan potassique-hydrochlorothiazide, indépendamment de la relation avec le médicament, ont été les suivants :

	Losartan potassique-hydrochlorothiazide (n = 1 088)	Losartan seul (n = 655)	Hydrochlorothiazide (n = 272)	Placebo (n = 187)
Organisme entier				
Douleur abdominale	1,3	0,9	1,8	1,1
Asthénie/fatigue	3,1	2,9	5,1	3,7
Œdème/enflure	1,2	0,6	2,9	1,6
Système cardiovasculaire				
Palpitations	1,6	1,5	1,1	0
Appareil digestif				
Diarrhée	1,6	1,8	0,4	2,1
Nausées	1,5	1,2	0	2,1
Appareil locomoteur				
Douleur dorsale	2,9	1,1	0	0,5
Système nerveux/troubles psychiatriques				
Étourdissements	5,8	3,7	3,7	3,2
Céphalées	8,0	10,5	14,0	15,0
Appareil respiratoire				
Bronchite	1,1	1,2	0,4	1,6
Toux	2,2	2,1	1,1	2,1
Grippe	1,2	0,2	0,7	0,5
Pharyngite	1,2	0,8	1,8	1,6
Sinusite	1,0	0,9	2,2	0,5
Infection des voies respiratoires supérieures	5,8	4,6	5,5	4,8
Peau				
Éruptions cutanées	1,3	0,5	1,5	0,5

Dans les études cliniques contrôlées portant sur l'hypertension essentielle, les étourdissements ont été le seul effet indésirable attribuable au médicament noté dans plus de 1 % des cas qui a été rapporté à une fréquence plus grande chez les patients traités avec l'association losartan potassique-hydrochlorothiazide (3,3 %) que chez les patients ayant reçu un placebo (2,1 %).

Hypertension grave (TAD en position assise ≥ 110 mmHg) : Le profil d'effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'hypertension grave (TAD en position assise ≥ 110 mmHg) ayant reçu l'association losartan-hydrochlorothiazide comme traitement initial était semblable à celui chez les patients traités avec le losartan en monothérapie, au moment de la première dose et après 4 et 6 semaines de traitement. De plus, les taux d'effets indésirables relatifs à l'hypotension, à la syncope, aux étourdissements et à l'augmentation de la créatinine sérique (tous des signes ou symptômes d'hypoperfusion) n'étaient pas différents entre les groupes de traitement.

Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 1 %)
Dans les études cliniques contrôlées menées à double insu, portant sur le losartan potassique en monothérapie, les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence inférieure à 1 %, indépendamment de la relation avec le médicament, ont été les suivants : troubles orthostatiques, somnolence, vertiges, épistaxis, acouphène, constipation, malaises et éruptions cutanées.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques
Tests de la fonction hépatique : Dans de rares cas, des élévations des taux d'enzymes hépatiques ou de bilirubine sérique ont été rapportées.

Hyperkaliémie : Dans les études cliniques contrôlées menées avec le losartan en monothérapie et HYZAAR®, un taux de potassium sérique supérieur à 5,5 mEq/L a été observé chez 1,5 % et 0,7 % des patients, respectivement, mais aucun de ces patients n'a dû interrompre le traitement à cause d'une hyperkaliémie.

Créatinine sérique, azote uréique sanguin (BUN) : On a constaté une légère augmentation des taux d'azote uréique sanguin (1,0 %) et de créatinine sérique (1,0 %) chez des patients atteints d'hypertension essentielle et traités avec HYZAAR®. Des augmentations plus marquées ont été également rapportées, dans la plupart des cas chez des patients souffrant d'une sténose bilatérale de l'artère rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On a observé une faible augmentation des taux d'azote uréique sanguin ou de créatinine sérique chez moins de 0,1 % des patients atteints d'hypertension essentielle et traités avec le losartan potassique seul. Dans les études cliniques, aucun patient n'a dû interrompre la monothérapie avec le losartan potassique en raison d'une élévation des taux d'azote uréique sanguin ou de créatinine sérique.

Aucun autre effet indésirable n'a été rapporté avec HYZAAR® qui n'ait pas déjà été signalé avec le losartan ou l'hydrochlorothiazide administrés séparément.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit
Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec HYZAAR® après la commercialisation du produit, ou avec chacun des composants du produit pendant les études cliniques ou après leur commercialisation :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : Thrombopénie, anémie, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, agranulocytose.
Troubles cardiaques : Palpitations, tachycardie.
Troubles oculaires : Xanthopsie, vision brouillée temporaire.
Troubles gastro-intestinaux : Dyspepsie, douleur abdominale, irritation gastrique, crampes, diarrhée, constipation, nausées, vomissements, pancréatite, sialoadénite.
Troubles généraux et réactions au site d'administration : Douleur thoracique, œdème/ enflure, malaise, fièvre, faiblesse.
Troubles hépatobiliaires : Hépatite, ictère (ictère cholostatique intrahépatique).
Troubles du système immunitaire : Réactions anaphylactiques, œdème angioneurotique (y compris un gonflement du larynx et de la glotte entraînant une obstruction des voies respiratoires, ou un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou du pharynx nécessitant une intervention thérapeutique dans certains cas) ont été rapportés, quoique rarement, chez des

patients traités au moyen du losartan. Certains de ces patients avaient déjà présenté un œdème angioneurotique relié à la prise d'inhibiteurs de l'ECA.
Investigations : Troubles de la fonction hépatique.
Troubles du métabolisme et de la nutrition : Anorexie, hyperglycémie, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique, y compris hyponatrémie et hypokaliémie.
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Douleur dorsale, crampes musculaires, spasmes musculaires, myalgie, arthralgie.

Cancer de la peau autre que le mélanome
Certaines études pharmacoépidémiologiques donnent à penser que le risque de carcinome spinocellulaire (CSC) et de carcinome basocellulaire (CBC) de la peau est plus élevé avec une utilisation croissante d'hydrochlorothiazide. Une revue systématique et une méta-analyse menées par Santé Canada suggèrent, avec une incertitude importante, que l'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant plusieurs années (> 3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas supplémentaires (IC à 95 %, de 112 à 133 cas supplémentaires) de CSC par 1 000 patients traités comparativement aux patients qui n'ont pas reçu d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de trois études d'observation);
- 31 cas supplémentaires (IC à 95 %, de 24 à 37 cas supplémentaires) de CBC par 1 000 patients traités comparativement aux patients qui n'ont pas reçu d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de deux études d'observation).

Troubles du système nerveux : Dysgueusie, céphalées, migraine, paresthésie.
Troubles psychiatriques : Insomnie, agitation.
Troubles rénaux et urinaires : Glycosurie, dysfonction rénale, néphrite interstitielle, insuffisance rénale.
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : Dysfonction érectile/impuissance.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Toux, congestion nasale, pharyngite, trouble des sinus, infection des voies respiratoires supérieures, détresse respiratoire (y compris pneumonite et œdème pulmonaire) et syndrome de détresse respiratoire de l'adulte rapportés, quoique rarement, après la commercialisation du produit.
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Éruption cutanée, prurit, purpura (y compris syndrome de Schönlein-Henoch), épidermolyse bulleuse toxique, urticaire, érythrodermie, photosensibilité, lupus érythémateux cutané.
Troubles vasculaires : Troubles orthostatiques reliés à la dose, angéite nécrosante (vascularite) (vascularite cutanée).

Des cas de douleur et de faiblesse musculaires, de myosite et de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients qui avaient reçu des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans le tableau ci-dessous sont présentés en fonction des études ou des cas rapportés reliés aux interactions médicamenteuses, ou des interactions possibles en raison de l'ampleur et de la gravité de l'interaction prévue (c.-à-d. les interactions qui sont contre-indiquées).

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
Agents qui augmentent le taux de potassium sérique		L'utilisation concomitante du losartan et de diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques, de succédanés du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique (p. ex., des produits qui contiennent du triméthoprime) peut entraîner une augmentation du taux de potassium sérique. [Sec. 2.5.]	Comme le losartan diminue la production d'aldostérone, les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments potassiques ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et en procédant à de fréquentes évaluations du taux de potassium sérique lors d'un traitement avec le losartan. Les sels diététiques contenant du potassium et les autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique devraient également être utilisés avec précaution. L'administration concomitante d'un diurétique thiazidique peut atténuer l'effet potentiel du losartan sur le potassium sérique.
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	En présence de diurétiques, ces substances peuvent potentialiser l'hypotension orthostatique.	Il faut éviter toute consommation d'alcool, de barbituriques ou de narcotiques, en particulier à l'instauration du traitement.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques.	Il faut surveiller le taux de potassium sérique.
Antidiabétiques (p. ex., insuline conventionnelle et antihyperglycémiants oraux)	EC	Une hyperglycémie provoquée par des diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la glycémie. Une diminution du taux de potassium sérique accroît l'intolérance au glucose.	Il faut surveiller la maîtrise de la glycémie, administrer, au besoin, des suppléments de potassium pour maintenir les taux de potassium, et ajuster la posologie des médicaments contre le diabète, s'il y a lieu.
Antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'effet des autres antihypertenseurs (p. ex., guanéthidine, méthyldopa, bêta-bloquants, vasodilatateurs, bloqueurs des canaux calciques, IECA, ARA et inhibiteurs directs de la rénine).	
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accroître leurs effets myélosuppresseurs.	Chez les patients recevant ce type d'association médicamenteuse, l'état hématologique doit faire l'objet d'une étroite surveillance. L'ajustement de la posologie des agents cytotoxiques peut s'avérer

			nécessaire.
Résines fixatrices des acides biliaires (p. ex., résines comme la cholestyramine et le colestipol)	EC	L'absorption de l'hydrochlorothiazide est réduite en présence de résines échangeuses d'anions. Une dose unique de cholestyramine ou de colestipol se lie à l'hydrochlorothiazide et réduit son absorption gastro-intestinale jusqu'à 85 % et 43 %, respectivement.	Il faut administrer le diurétique thiazidique deux à quatre heures avant ou six heures après l'administration de la résine fixatrice des acides biliaires. L'ordre selon lequel les médicaments sont administrés doit être maintenu. Il faut surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique, au besoin.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser l'excrétion rénale et augmenter la libération osseuse du calcium.	Il faut surveiller le taux de calcium sérique, en particulier avec l'administration concomitante de fortes doses de suppléments de calcium. La réduction de la dose des suppléments de calcium ou de vitamine D, ou encore l'abandon de ces suppléments, peut s'avérer nécessaire.
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie cliniquement significative. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut accroître l'hyponatrémie.	Il faut surveiller les taux de sodium sérique. À employer avec prudence.
Corticostéroïdes, hormone adrénocorticotrope (ACTH) ou glycyrrhizine (un composant de la réglisse)	T	Leur administration concomitante avec des diurétiques intensifie la déplétion électrolytique, notamment l'hypokaliémie.	Il faut surveiller le taux de potassium sérique et ajuster la posologie des médicaments, au besoin.
Digoxine	ET	Les troubles électrolytiques provoqués par les diurétiques thiazidiques peuvent favoriser la survenue d'arythmies liées à l'effet des dérivés digitaliques.	Dans une étude auprès de 9 volontaires en bonne santé, lorsqu'on a administré une dose unique par voie orale de 0,5 mg de digoxine aux sujets ayant reçu du losartan pendant 11 jours, on a constaté que les rapports des valeurs de la digoxine sur celles du placebo étaient de 1,06 (IC à 90 %, 0,98-1,14) pour l'aire sous la courbe et de 1,12 (IC à 90 %, 0,97-1,28) pour la C_{max}. On ne connaît pas l'effet du losartan sur les paramètres pharmacocinétiques des glucosides cardiotoniques à l'état d'équilibre.
Médicaments agissant sur la motilité gastro-intestinale, c.-à-d., les agents anticholinergiques comme l'atropine, et les agents procinétiques comme le métoclopramide et la dompéridone	EC, T	Les agents anticholinergiques peuvent accroître la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison d'une réduction de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les agents procinétiques peuvent réduire la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	L'ajustement de la posologie des diurétiques thiazidiques peut s'avérer nécessaire.

Diurétiques	EC	Les patients qui prennent des diurétiques, en particulier ceux qui en prennent depuis peu, peuvent présenter, à l'occasion, une baisse excessive de la tension artérielle après l'administration de la dose initiale de losartan potassique.	On peut réduire les risques d'hypotension symptomatique avec le losartan potassique soit par l'interruption de la prise du diurétique, soit par l'augmentation de l'apport en sel avant le début du traitement avec le losartan potassique.
Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'IECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskiren	T	Le recours à une double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'IECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale et n'est recommandé chez aucun autre type de patients, car il est impossible d'exclure la survenue d'effets indésirables.	Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine.
Médicaments qui influent sur le système cytochrome P_{450}	EC	La rifampine, un puissant activateur du métabolisme médicamenteux, entraîne une réduction des concentrations du métabolite actif du losartan. Deux inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P_{450} chez l'humain ont été étudiés. Le kétoconazole n'a pas influé sur la conversion du losartan en son métabolite actif après l'administration de losartan par voie intraveineuse et l'érythromycine n'a pas eu d'effet significatif sur le plan clinique après une administration orale de losartan. Le fluconazole, un inhibiteur de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P_{450}, a entraîné une réduction de la concentration du métabolite actif. Les répercussions pharmacodynamiques de l'utilisation conjointe de losartan et d'inhibiteurs de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P_{450} n'ont pas été évaluées. Lorsqu'on a administré une dose unique de losartan à 10 volontaires masculins en bonne santé recevant en même temps du phénobarbital, un inducteur du cytochrome P_{450} dont les concentrations se situaient à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe du losartan a été de 0,80 (IC à 90 %, 0,72-0,88) par rapport aux valeurs de départ, et l'aire sous la courbe du métabolite actif, E-3174, a été de 0,80 (IC à 90 %, 0,78-0,82).	

		Lorsqu'on a administré une dose unique de losartan à 8 volontaires masculins en bonne santé recevant en même temps de la cimétidine, un inhibiteur du cytochrome P_{450} dont les concentrations se situaient à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe du losartan a été de 1,18 (IC à 90 %, 1,10-1,27) par rapport aux valeurs de départ, et l'aire sous la courbe du métabolite actif, E-3174, a été de 1,00 (IC à 90 %, 0,92-1,08).	
Médicaments contre la goutte (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine-oxydase)	T, ECR	L'hyperuricémie provoquée par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut accroître l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	L'ajustement de la posologie des médicaments contre la goutte peut s'avérer nécessaire.
Sels de lithium	EC	Comme c'est le cas avec d'autres médicaments qui éliminent le sodium, il se peut que la clairance du lithium soit réduite en présence du losartan. Par conséquent, on doit surveiller avec beaucoup d'attention le taux sérique de lithium si l'on administre des sels de lithium avec le losartan.	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques avec le lithium n'est généralement pas recommandée. Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et sont associés à un risque élevé de toxicité au lithium.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2	EC	Chez certains patients, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2, peut réduire les effets diurétique, natriurétique et antihypertensif des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique et des diurétiques thiazidiques. Par conséquent, lorsqu'on administre simultanément HYZAAR® et des anti-inflammatoires non stéroïdiens, on doit soumettre le patient à une étroite surveillance médicale pour vérifier si l'on obtient l'effet diurétique souhaité. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'indométhacine et les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (inhibiteurs de la COX-2), peuvent atténuer l'effet des diurétiques et des autres antihypertenseurs. Par conséquent, l'effet antihypertensif des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou des inhibiteurs de l'ECA peut être atténué par les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.	Si un traitement d'association est nécessaire, la fonction rénale, le taux de potassium sérique et la tension artérielle doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. L'ajustement de la posologie peut s'avérer nécessaire.

		Chez certains patients qui présentent une atteinte de la fonction rénale (p. ex. patients âgés ou présentant une hypovolémie, y compris ceux qui prennent des diurétiques) et qui suivent un traitement avec un AINS, y compris un inhibiteur sélectif de la COX-2, l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'un inhibiteur de l'ECA peut entraîner une détérioration plus marquée de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversibles, ont été rapportés. Par conséquent, on doit user de prudence lorsqu'on administre conjointement de tels médicaments dans cette population de patients.	
Amines vasopressives (par exemple la norépinéphrine)	T	En présence de diurétiques, il est possible que l'on observe une diminution des effets des amines vasopressives, pas assez importante, cependant, pour que l'on exclue leur utilisation.	
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [p. ex., citalopram, escitalopram, sertraline]	T, C	L'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut accroître l'hyponatrémie.	Il faut surveiller les taux de sodium sérique. À employer avec prudence.
Myélorelaxants de la famille du curare (p. ex., d-tubocurarine)	C	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réponse à certains myélorelaxants, comme les dérivés du curare.	
Topiramate	CT	Hypokaliémie additionnelle. Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître les concentrations sériques de topiramate.	Il faut surveiller les taux de potassium et de topiramate sériques.
Warfarine		Administré sur une période de 7 jours, le losartan n'a pas influé sur la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la warfarine administrée en dose unique.	On ne connaît pas l'effet du losartan sur les paramètres pharmacocinétiques de la warfarine à l'état d'équilibre.

Légende : C = étude de cas; ECR = étude de cohorte rétrospective; EC = étude clinique; T = étude théorique

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- **La posologie doit être ajustée en fonction des besoins de chaque patient.**
- **L'association médicamenteuse fixe n'est pas recommandée pour amorcer un traitement, sauf dans les cas d'hypertension grave.**
- **La dose de HYZAAR® devrait être établie en ajustant séparément la posologie des deux composants du médicament.**

Dose recommandée et ajustement de la posologie

Hypertension : Une fois établie la posologie optimale des deux composants comme il est précisé ci-dessous, on peut leur substituer soit un comprimé HYZAAR® à 50 mg/12,5 mg, soit un comprimé HYZAAR® à 100 mg/12,5 mg, soit un comprimé HYZAAR® DS à 100 mg/25 mg, une fois par jour, dans les cas où les doses de l'association fixe correspondent à la dose déterminée pour chaque composant. La dose maximale est de un comprimé HYZAAR® DS à 100 mg/25 mg, une fois par jour (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Hypertension grave (TAD en position assise ≥ 110 mmHg) : Lorsqu'on amorce un traitement contre l'hypertension grave, la dose initiale de HYZAAR® est de un comprimé à 50 mg/12,5 mg, une fois par jour. Chez les patients qui ne répondent pas de manière adéquate au traitement au moyen de HYZAAR® à 50 mg/12,5 mg après 2 à 4 semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 100 mg/25 mg, une fois par jour. La dose maximale est de un comprimé HYZAAR® DS à 100 mg/25 mg, une fois par jour.

HYZAAR® peut être administré avec ou sans aliments, mais le médicament devrait toujours être pris dans les mêmes conditions par rapport à la prise d'aliments.

Losartan en monothérapie : La dose initiale habituelle du losartan en monothérapie est de 50 mg une fois par jour.

La posologie devrait être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle. L'effet antihypertensif maximal est atteint 3 à 6 semaines après le début du traitement.

La posologie habituelle du losartan varie de 50 mg à 100 mg, une fois par jour. La dose monoquotidienne maximale ne devrait pas dépasser 100 mg, car on n'obtient aucun effet antihypertensif additionnel avec des doses plus élevées.

L'effet antihypertensif se maintient chez la plupart des patients traités avec le losartan à raison d'une dose de 50 mg, une fois par jour. Chez certains patients qui reçoivent une dose par jour, l'effet antihypertensif peut diminuer vers la fin de la période entre les doses. Cette diminution peut être évaluée en mesurant la tension artérielle avant l'administration du médicament pour vérifier si des chiffres tensionnels satisfaisants se maintiennent durant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, il faut envisager soit de diviser la dose monoquotidienne en deux doses, soit d'augmenter la dose. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée de façon adéquate avec le losartan seul, on peut ajouter un diurétique (autre qu'un diurétique d'épargne potassique).

Chez les patients qui présentent une hypovolémie, il est recommandé d'utiliser une dose de départ de 25 mg, une fois par jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Hypotension et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Traitement diurétique concomitant : Chez les patients qui reçoivent des diurétiques, le traitement avec le losartan devrait être amorcé avec prudence, car ces patients peuvent présenter une hypovolémie et, par conséquent, être plus susceptibles de souffrir d'hypotension après l'administration de la dose initiale d'un antihypertenseur administré simultanément. La prise du diurétique devrait, si cela est possible, être interrompue deux ou trois jours avant d'entreprendre un traitement avec le losartan afin de réduire les risques d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire – Hypotension et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Diurétiques). Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre le traitement diurétique, on doit alors administrer le losartan avec prudence et surveiller de près la tension artérielle. Il faudra ensuite ajuster la posologie en fonction de la réponse du patient.

Ajustement de la posologie dans l'insuffisance rénale : En général, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie initiale du losartan chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, y compris ceux qui sont soumis à une hémodialyse. Il est cependant recommandé de surveiller adéquatement ces patients.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min, on peut suivre le schéma posologique habituel. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, il est préférable d'administrer un diurétique de l'anse plutôt qu'un diurétique thiazidique; par conséquent, HYZAAR® n'est pas recommandé dans de tels cas.

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Étant donné qu'il est nécessaire d'ajuster la posologie du losartan chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, et que les diurétiques thiazidiques peuvent déclencher un coma hépatique, une association médicamenteuse à teneurs fixes telle que HYZAAR® est déconseillée chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance hépatique).

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez la plupart des patients âgés. On recommande toutefois d'user de prudence en prescrivant le médicament aux patients âgés en raison de la plus grande vulnérabilité de cette population aux effets des médicaments (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées).

Dose oubliée
Si une dose est oubliée, il ne faut pas prendre une dose supplémentaire par la suite. Seule la dose habituelle doit être prise.

SURDOSAGE

Il n'existe pas de données précises en ce qui concerne le traitement du surdosage avec HYZAAR®. On recommande d'instaurer un traitement d'appoint axé sur la suppression des symptômes.

Losartan : On possède peu de données en ce qui concerne le surdosage chez l'humain. La manifestation la plus probable en cas de surdosage serait une hypotension et une tachycardie.

En cas d'hypotension symptomatique, il faut instaurer un traitement d'appoint.

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

Hydrochlorothiazide : Les signes et les symptômes le plus souvent observés avec l'ingestion de doses trop fortes sont ceux d'une déplétion des électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et une déshydratation résultant d'une diurèse excessive. Si le patient reçoit également de la digoxine, l'hypokaliémie peut alors accentuer les arythmies cardiaques.

On n'a pas encore établi dans quelle proportion l'hydrochlorothiazide peut être éliminé par hémodialyse.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

HYZAAR® réunit l'activité d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le losartan potassique, et celle d'un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide.

Losartan : Le losartan potassique s'oppose aux effets de l'angiotensine II en bloquant les récepteurs de type 1 (AT_1) de l'angiotensine.

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine. Elle produit une vasoconstriction et stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

Le losartan et son métabolite actif, E-3174, bloquent l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II et la libération d'aldostérone régie par cette hormone en inhibant de façon sélective la fixation de l'angiotensine II aux récepteurs AT_1 présents dans de nombreux tissus, y compris le muscle lisse vasculaire. Un autre récepteur de l'angiotensine II, AT_2, a été mis en évidence mais, selon les connaissances actuelles, ne semble pas intervenir dans l'homéostasie cardiovasculaire. Tant le losartan que son métabolite actif sont dépourvus d'activité agoniste au site du récepteur AT_1, et ils possèdent une affinité beaucoup plus grande (environ 1 000 fois) pour le récepteur AT_1 que pour le récepteur AT_2. Les résultats d'études *in vitro* portant sur la liaison aux récepteurs indiquent que le losartan lui-même exerce un antagonisme compétitif réversible au site du récepteur AT_1, alors que le métabolite actif, qui est 10 à 40 fois plus puissant que le losartan, exerce un effet antagoniste non compétitif et réversible au site du récepteur AT_1.

Ni le losartan ni son métabolite actif n'inhibent l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), également connue sous le nom de kininase II, l'enzyme responsable de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et de la dégradation de la bradykinine. Ils ne se lient pas non plus à d'autres récepteurs hormonaux ou aux canaux ioniques, ni ne bloquent ces structures qui jouent un rôle important dans la régulation cardiovasculaire.

Hydrochlorothiazide : L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un antihypertenseur qui modifie les mécanismes de réabsorption des électrolytes au niveau des tubules rénaux. Il augmente l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités à peu près égales. La natriurèse peut s'accompagner d'une déplétion en potassium et en bicarbonate. Bien que ce composé soit essentiellement un salurétique, des études *in vitro* ont montré qu'il exerce un effet inhibiteur sur l'anhydrase carbonique, et cet effet pourrait être spécifique aux tubules rénaux. Il ne semble pas que sa concentration dans les érythrocytes et dans le cerveau soit suffisante pour influer sur l'activité de l'anhydrase carbonique dans ces tissus.

L'hydrochlorothiazide est utile dans le traitement de l'hypertension. Il peut être utilisé seul ou associé à d'autres antihypertenseurs. L'hydrochlorothiazide ne modifie pas la tension artérielle normale.

Pharmacodynamie

Losartan : Le losartan inhibe l'effet vasopresseur de l'angiotensine II. À une dose de 100 mg, l'inhibition maximale est d'environ 85 % et l'effet inhibiteur persiste pendant 24 heures à un taux de 25 % à 40 %. La suppression de la rétroaction négative de l'angiotensine II entraîne une hausse de l'activité rénine plasmatique (2 à 3 fois les valeurs de départ) et une hausse consécutive de la concentration plasmatique d'angiotensine II chez les patients hypertendus.

Après administration orale d'une dose unique de losartan, la réduction maximale de la tension artérielle est atteinte en 6 heures environ chez les patients hypertendus.

Dans les études cliniques contrôlées, on n'a constaté aucune modification significative de la fréquence cardiaque chez les patients traités avec le losartan.

On n'a pas observé d'effet rebond lorsqu'on a interrompu brusquement un traitement avec le losartan.

La réponse de la tension artérielle à la suite d'une monothérapie avec le losartan est plus faible en moyenne chez les patients hypertendus de race noire que chez les autres patients hypertendus.

Hydrochlorothiazide : L'activité diurétique de l'hydrochlorothiazide se manifeste dans les deux heures qui suivent son administration par voie orale et atteint son maximum en quatre heures environ. L'activité diurétique se maintient durant 6 à 12 heures.

Losartan-hydrochlorothiazide : Il a été démontré que les composants de HYZAAR® ont un effet antihypertensif additif, se traduisant par une réduction plus marquée de la tension artérielle que lorsque ces deux produits sont administrés séparément.

L'effet antihypertensif de HYZAAR® se maintient pendant une période de 24 heures. Dans les études cliniques qui ont duré au moins un an, l'effet antihypertensif du médicament a été maintenu avec un traitement prolongé. En dépit d'une réduction significative de la tension artérielle, l'administration de HYZAAR® n'a entraîné aucun effet sur la fréquence cardiaque, significatif sur le plan clinique.

Pharmacocinétique

Absorption

Losartan
Après une administration orale, le losartan est bien absorbé et sa biodisponibilité dans la circulation générale est d'environ 33 %. Environ 14 % d'une dose de losartan administrée par voie orale est convertie en métabolite actif, bien que chez 1 % des sujets, cette conversion ne soit pas effectuée de façon efficace.

La concentration maximale moyenne du losartan est atteinte en 1 heure environ et celle de son métabolite actif, en 3 à 4 heures approximativement. Les concentrations maximales moyennes du losartan et de son métabolite sont à peu près équivalentes, mais l'aire sous la courbe du métabolite est environ 4 fois plus grande que celle du losartan.

Hydrochlorothiazide
L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal et sa biodisponibilité après l'administration par voie orale est d'environ 65 % à 75 %. La concentration maximale de l'hydrochlorothiazide a été atteinte environ deux heures après l'administration.

Distribution

Losartan
Le losartan et son métabolite actif se lient tous deux fortement aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine; les fractions plasmatiques libres sont de 1,3 % et 0,2 %, respectivement. La liaison aux protéines plasmatiques est constante dans l'intervalle des concentrations atteintes avec les doses recommandées. Selon des études menées chez le rat, le losartan ne traverse pratiquement pas, ou pas du tout, la barrière hémato-encéphalique.

Le volume de distribution du losartan est d'environ 34 litres et celui de son métabolite actif, d'environ 12 litres.

Hydrochlorothiazide
L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire mais ne passe pas la barrière hémato-encéphalique; il est excrété dans le lait maternel.

Métabolisme

Losartan
Le losartan est une substance active qui, administrée par voie orale, subit un métabolisme de premier passage important au niveau du système enzymatique du cytochrome P_{450}. Il est converti en partie en acide carboxylique (E-3174) qui est le métabolite actif en majorité responsable de l'antagonisme au niveau du récepteur de l'angiotensine II après l'administration orale du losartan.

Plusieurs métabolites du losartan ont été décelés dans le plasma et dans l'urine chez l'humain. En plus du métabolite actif sous forme d'acide carboxylique (E-3174), il existe plusieurs métabolites inactifs. Des études *in vitro* indiquent que les isoenzymes 2C9 et 3A4 du cytochrome P_{450} participent à la biotransformation du losartan en ses métabolites.

Hydrochlorothiazide
L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé.

Excrétion

Losartan
La demi-vie terminale du losartan lui-même est d'environ 2 heures et celle de son métabolite actif se situe entre 6 et 9 heures. La pharmacocinétique du losartan et celle de son métabolite actif sont linéaires pour des doses orales de losartan pouvant atteindre 200 mg et demeurent inchangées avec le temps. On n'observe pas d'accumulation du losartan ni de son métabolite dans le plasma à la suite de l'administration répétée de doses monoquotidiennes.

La clairance plasmatique totale du losartan est d'environ 600 mL/min, dont près de 75 mL/min correspondent à la clairance rénale. La clairance plasmatique totale du métabolite actif est d'environ 50 mL/min, dont près de 25 mL/min correspondent à la clairance rénale. L'élimination du losartan et de ses métabolites se fait en grande partie à la fois par la bile et par l'urine.

À la suite de l'administration orale d'une dose de losartan marqué au ^{14}C, environ 35 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine et environ 60 % dans les fèces. À la suite de l'administration intraveineuse d'une dose de losartan marqué au ^{14}C, environ 45 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine et 50 % dans les fèces.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est rapidement éliminé par le rein. Sa demi-vie plasmatique se situe entre 5,6 et 14,8 heures tandis que les concentrations plasmatiques peuvent être décelées pendant un minimum de 24 heures. Au moins 61 % de la dose orale est éliminée inchangée en moins de 24 heures.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Garder le flacon hermétiquement clos. Protéger de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le comprimé HYZAAR® à 50 mg/12,5 mg est jaune, de forme ovale et enrobé par film. Il porte le code 717 d'un côté et est lisse de l'autre. Il renferme 50 mg de losartan potassique et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, les ingrédients actifs – 30 comprimés en plaquettes à pellicule enfonçable .

Le comprimé HYZAAR® à 100 mg/12,5 mg est blanc ou blanc cassé, de forme ovale et enrobé par film. Il porte le code 745 d'un côté et est lisse de l'autre. Il renferme 100 mg de losartan potassique et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, les ingrédients actifs – 30 comprimés en plaquettes à pellicule enfonçable.

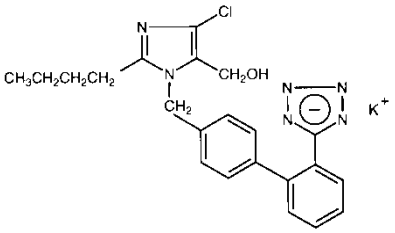
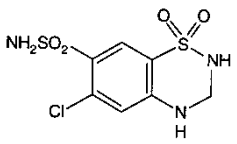
Le comprimé HYZAAR® DS à 100 mg/25 mg est jaune pâle, de forme ovale et enrobé par film. Il porte le code 747 d'un côté et est lisse de l'autre. Il renferme 100 mg de losartan potassique et 25 mg d'hydrochlorothiazide, les ingrédients actifs – 30 comprimés en plaquettes à pellicule enfonçable.

Les comprimés HYZAAR® à 50 mg/12,5 mg, HYZAAR® à 100 mg/12,5 mg et HYZAAR® DS à 100 mg/25 mg renferment les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, et peuvent contenir de la cire de carnauba. Les comprimés HYZAAR® à 50 mg/12,5 mg et HYZAAR® DS à 100 mg/25 mg renferment aussi du jaune de quinoléine aluminum lake ou du jaune (D & C n^{o} 10) aluminum lake. Le comprimé HYZAAR® à 50 mg/12,5 mg contient 4,24 mg (< 1 mmol) de potassium et le comprimé HYZAAR® à 100 mg/12,5 mg de même que le comprimé HYZAAR® DS à 100 mg/25 mg contiennent 8,48 mg (< 1 mmol) de potassium, sous forme de losartan potassique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénominations communes :	losartan potassique	hydrochlorothiazide
Noms chimiques :	sel monopotassique de 2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-1*H*-imidazole-5-méthanol	dioxyde de 6-chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1
Formules moléculaires :	$C_{22}H_{22}ClKN_6O$	$C_7H_8ClN_3O_4S_2$
Poids moléculaires :	461,01	297,74
Formules développées :		
Propriétés physicochimiques :	Le losartan potassique est une poudre cristalline fluide, blanche ou blanc cassé. Il est très soluble dans l'eau, soluble dans les alcools et légèrement soluble dans les solvants organiques courants comme l'acétonitrile et le méthyléthylcétone. Le métabolite actif du losartan résulte de l'oxydation du groupe 5-hydroxyméthyl du noyau imidazole.	L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline, blanche ou blanchâtre. Il est légèrement soluble dans l'eau, mais se dissout facilement dans une solution d'hydroxyde de sodium.

ÉTUDES CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de HYZAAR® dans le traitement initial de l'hypertension grave (TAD moyenne en position assise au départ ≥ 110 mmHg, confirmée à deux moments différents) ont été démontrées dans le cadre d'une étude multicentrique de 6 semaines, menée à double insu et avec répartition aléatoire auprès de 585 patients atteints d'hypertension grave. Le paramètre principal de l'étude était l'atteinte des valeurs cibles de la tension artérielle diastolique (TAD) (TAD en position assise < 90 mmHg lors de l'effet minimal) à la semaine 4 chez les patients traités au moyen de l'association losartan-hydrochlorothiazide à 50 mg/12,5 mg, comparativement aux patients traités au moyen du losartan à 50 mg dont la dose était augmentée à 100 mg, au besoin, afin d'atteindre les valeurs cibles de la TAD. Le paramètre secondaire était l'atteinte des valeurs cibles de la TAD à la semaine 6 chez les patients traités au moyen de l'association losartan-hydrochlorothiazide à 50 mg/12,5 mg dont la dose était augmentée à 100 mg/25 mg, au besoin, comparativement aux patients traités au moyen du losartan à 50 mg (chez qui la dose était augmentée à 100 mg, puis à 150 mg). Dans le cadre d'une analyse *a posteriori*, les résultats obtenus dans les deux groupes de traitement chez les patients ayant atteint les valeurs cibles de la tension artérielle systolique (TAS) (TAS en position assise < 140 mmHg lors de l'effet minimal) ont été comparés aux semaines 4 et 6.

Après 4 semaines de traitement, un nombre plus élevé de patients traités au moyen de l'association losartan-hydrochlorothiazide à 50 mg/12,5 mg ont atteint les valeurs cibles de la TAD, comparativement aux patients ayant reçu le losartan à 50 mg ou à 100 mg en monothérapie (17,6 % vs 9,4 %, respectivement; $p = 0,007$). De même, après 6 semaines de traitement, un nombre plus élevé de patients ayant reçu le traitement d'association ont atteint les valeurs cibles de la TAD, comparativement aux patients ayant reçu la monothérapie (29,8 % vs 12,5 %, respectivement; $p < 0,001$). De plus, un nombre plus élevé de patients ont atteint les valeurs cibles de la TAS avec le traitement d'association, comparativement aux patients ayant reçu la monothérapie, à chacune des mesures dans le temps (semaine 4 : 24,5 % vs 11,9 %, respectivement, $p < 0,001$; semaine 6 : 36,9 % vs 14,1 %, respectivement, $p < 0,001$). L'innocuité et le profil de tolérance de l'association losartan-hydrochlorothiazide chez les patients atteints d'hypertension grave étaient comparables à ceux du losartan en monothérapie, au moment de la première dose et après 4 et 6 semaines de traitement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

À la suite de l'administration orale de losartan potassique chez des patients présentant une cirrhose alcoolique légère ou modérée, l'aire sous la courbe du losartan et celle de son métabolite actif E-3174 ont été respectivement 5 fois et 1,7 fois plus grandes que celles observées chez des jeunes volontaires masculins en bonne santé. Chez des patients atteints d'insuffisance hépatique, la clairance plasmatique totale du losartan a été 50 % plus faible que chez les hommes jeunes en bonne santé, et la biodisponibilité du médicament après l'administration orale a été environ deux fois plus élevée.

Dans une étude contrôlée de huit semaines regroupant des patients hypertendus qui avaient été traités au moyen d'un inhibiteur de l'ECA et qui avaient présenté de la toux, la fréquence de cet effet secondaire chez les patients traités avec le losartan potassique a été similaire à celle

observée chez les sujets qui avaient reçu de l'hydrochlorothiazide, et significativement plus faible que celle signalée chez les patients qui avaient repris un inhibiteur de l'ECA. En outre, les résultats d'une analyse globale de plusieurs études cliniques menées à double insu auprès de 4 131 patients ont révélé que la fréquence de la toux signalée spontanément par les patients traités avec le losartan potassique seul (n = 2 085; 3,1 %) ou avec le losartan potassique plus de l'hydrochlorothiazide (n = 858; 2,6 %) a été semblable à celle des patients recevant un placebo (n = 535; 2,6 %) ou de l'hydrochlorothiazide seul (n 271; 4,1 %), alors que la fréquence observée chez les patients qui ont pris un inhibiteur de l'ECA (n = 239) a été de 8,8 %.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë : La DL_{50} orale du losartan potassique chez les souris mâles est de 2 248 mg/kg (6 744 mg/m^2). Une mortalité importante a été observée chez les souris et les rats après l'administration par voie orale de 1 000 mg/kg (3 000 mg/m^2) et de 2 000 mg/kg (11 800 mg/m^2), respectivement (voir tableau 1).

Tableau 1 – Toxicité aiguë
Losartan

Voie d'administration	Espèce	Sexe	DL_{50}	Dose maximale tolérée
Intrapéritonéale	Souris	Femelle Mâle	– –	> 160 mg/kg à < 400 mg/kg
	Rat	Femelle Mâle	– –	> 100 mg/kg à < 200 mg/kg
Intrapéritonéale Étude avec le métabolite actif du losartan, E-3174 (L-158,641)	Souris	Femelle	441,3 mg/kg	–
Orale	Souris	Femelle Mâle	2 248 mg/kg –	500 mg/kg à 1 000 mg/kg
	Rat	Femelle Mâle	– –	~1 000 mg/kg
	Chien	Femelle Mâle	– –	> 160 mg/kg à < 320 mg/kg

Toxicité chronique : Le potentiel de toxicité du losartan potassique a été évalué dans une série d'études portant sur l'administration de doses multiples par voie orale pendant une période allant jusqu'à trois mois chez des singes et jusqu'à un an chez des rats et des chiens. Le potentiel de toxicité de l'association losartan potassique-hydrochlorothiazide a été évalué dans une série d'études portant sur l'administration de doses multiples par voie orale pendant une période allant jusqu'à six mois chez des rats et des chiens (voir tableau 2).

Tableau 2 – Toxicité chronique
a) Administration orale
Losartan

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat (Sprague-Dawley Crl:CD (SD) BR)	5 semaines	12 M + 12 F	0, 15, 45, 135	**Doses moyennes et doses élevées chez les mâles :** légère diminution du gain pondéral. **Doses élevées chez les mâles :** légère diminution de la numération érythrocytaire. **Toutes les doses chez les mâles :** réduction du poids cardiaque. **Groupes à doses élevées :** légère augmentation de l'azote uréique sanguin; lésions gastriques en foyer. **Groupes à doses moyennes et à doses élevées :** légère augmentation des chlorures sériques. **Toutes les doses :** légère augmentation de la glycémie.
Rat (Sprague-Dawley Crl:CD (SD) BR)	14 semaines	17 M + 17 F	0, 15, 45, 135	**Doses moyennes et doses élevées chez les mâles :** légère diminution du taux de gain pondéral; augmentation de l'azote uréique sanguin; nette évidence de lésions en foyer de la muqueuse gastrique. **Doses élevées chez les mâles :** légère diminution des paramètres de la numération érythrocytaire; augmentation du taux de cholestérol; alcalinisation de l'urine. **Toutes les doses chez les mâles :** réduction du poids cardiaque. **Doses élevées chez les femelles :** augmentation de l'azote uréique sanguin. **Groupes à doses élevées :** hausse des taux sériques de sodium, de chlorures ou de potassium.
Rat (Sprague-Dawley Crl:CD (SD) BR)	53 semaines	30 M + 30 F	0, 15, 45, 135	**Doses élevées chez les mâles :** légère diminution des paramètres de la numération érythrocytaire (25^{e} semaine); légère hausse du taux sérique de phosphore (25^{e} semaine); érosions en foyer de la muqueuse glandulaire de l'estomac (également observées chez un mâle ayant reçu une dose faible). **Doses moyennes et doses élevées chez les mâles :** augmentation de l'azote uréique sanguin; diminution du poids cardiaque et du

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
				poids du cœur par rapport au poids du cerveau (à l'autopsie effectuée à la fin de l'étude); très légère hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires (à l'autopsie effectuée au cours de l'étude). **Doses élevées chez les femelles :** augmentation de l'azote uréique sanguin; diminution du poids cardiaque absolu et du poids du cœur par rapport au poids du cerveau (à l'autopsie effectuée au cours de l'étude). **Doses moyennes et doses élevées chez les femelles :** légère diminution de la consommation d'aliments; légère diminution des paramètres de la numération érythrocytaire (39^{e} semaine pour les doses élevées, 39^{e} et 51^{e} semaines pour les doses moyennes). **Toutes les femelles :** diminution des taux sériques de triglycérides. **Tous les groupes :** réduction de la protéinurie; très légère hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires; diminution de la fréquence et de la gravité des néphrites chroniques spontanées. **Groupes à doses moyennes et à doses élevées :** salivation après l'administration de la dose (11^{e} et 20^{e} semaines). **Groupes à doses élevées :** diminution du gain pondéral.
Chien (Beagle)	5 semaines	4 M + 4 F	0, 15, 45, 135	**Tous les groupes :** troubles gastro-intestinaux (vomissements, selles anormales, recherche positive de sang occulte dans les fèces). Aucune mortalité ni aucune modification dans le poids corporel, la consommation d'aliments, les analyses d'urine, la biochimie du sang ou les paramètres hématologiques n'a été reliée au traitement. Aucune observation post-mortem n'a été reliée au traitement.

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
Chien (Beagle)	14 semaines	5 M + 5 F	0, 5, 25, 125	**Doses élevées chez les mâles :** légère diminution des paramètres de la numération érythrocytaire. **Groupes à doses élevées :** signes de toxicité gastro-intestinale (vomissements, couleur et consistance anormales des selles, sang occulte dans les fèces); légère diminution du poids cardiaque. **Groupes à doses moyennes :** ptyalisme et vomissements. Aucun effet relié au traitement sur le poids corporel, la consommation d'aliments, la pathologie clinique, l'électrocardiographie, les examens physiques, l'ophtalmoscopie, ou les résultats des examens macroscopiques et microscopiques post-mortem.
Chien (Beagle)	53 semaines	8 M + 8 F	0, 5, 25, 125	**Groupes à doses élevées :** ptyalisme avant ou après l'administration de la dose; vomissements occasionnels et changements de couleur et de consistance des selles. **Groupes à doses moyennes et à doses élevées :** augmentations sporadiques et isolées de l'ALAT sérique. Aucune modification reliée au traitement dans le poids corporel ou la consommation d'aliments, les résultats ophtalmologiques ou les paramètres électrocardiographiques, hématologiques ou urinaires. Aucune mortalité n'a été reliée au traitement.
Singe [Rhésus (*Macaca mulatta*)]	14 semaines	4 M + 4 F	0, 20, 100, 300	**Groupes à doses élevées :** légère diminution des paramètres de la numération érythrocytaire (8^{e} et 11^{e} semaines); légère baisse de l'azote uréique sanguin (11^{e} semaine); augmentation des taux d'angiotensine II (24 heures après l'administration de la dose); selles goudronneuses et petites lésions en foyer, déprimées et rouges, dans l'estomac ou l'intestin grêle (à l'autopsie). Aucune modification reliée au traitement dans les signes physiques, la mortalité, la consommation d'aliments, le poids corporel, les résultats des examens ophtalmologiques ou des analyses d'urine. Aucun changement relié au traitement dans le poids des organes.

Tableau 2 – Toxicité chronique (suite)
a) Administration orale
Losartan-hydrochlorothiazide

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	27 semaines	20 M + 20 F	Losartan, 0 et 135; 33,75 HCTZ; 15/3,75, 45/11,25, 135/33,75 losartan/HCTZ.	Aucun décès relié au traitement. Légère diminution du gain pondéral dans le groupe losartan et dans les groupes recevant des doses moyennes et élevées de l'association. Légère réduction de la numération érythrocytaire quelquefois associée à une baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Hausse du taux d'urée sanguine. Légère variation des électrolytes sanguins attribuée à la pharmacodynamie des composants. Légère augmentation de l'hyperplasie au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire avec des doses élevées. La coadministration du losartan et de l'hydrochlorothiazide n'a pas modifié la quantité de losartan ou du métabolite E-3174† dans la circulation générale.
Chien	27 semaines	4 M + 4 F	Losartan, 0 et 135; 31,25 HCTZ; 5/1,25, 25/6,25, 125/31,25 losartan/HCTZ.	Les réactions défavorables, évidentes sur le plan clinique, ont été limitées à des vomissements peu fréquents, une salivation excessive ou des selles anormales. Aucun signe histologique ou macroscopique de toxicité gastro-intestinale. Légères modifications des électrolytes sériques et urinaires attribuées aux propriétés pharmacodynamiques des composants. La coadministration du losartan et de l'hydrochlorothiazide n'a pas modifié la quantité de losartan ou du métabolite E-3174† dans la circulation générale.

† E-3174 (L-158,641) : Principal métabolite pharmacologiquement actif du losartan.

Tableau 2 – Toxicité chronique (suite)
b) Administration intraveineuse
Losartan

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat (Sprague-Dawley Crl:CD (SD) BR)	16 jours	15 M + 15 F	0, 0,92, 4,59, 9,17	**Doses élevées chez les mâles :** légère diminution de la numération érythrocytaire et de l'hématocrite. Aucun décès ou signe clinique relié au traitement; aucune modification reliée au traitement dans le gain pondéral, la consommation d'aliments, les résultats des examens ophtalmologiques, la biochimie du sang ou les analyses d'urine.
Rat (Sprague-Dawley Crl:CD (SD) BR)	15 jours	15 M + 15 F	0, 1, 5, 10†	**Doses moyennes et doses élevées chez les mâles :** légère diminution du poids corporel. **Tous les groupes :** légère réduction du poids cardiaque; légère diminution du poids corporel moyen final. Aucun effet relié au traitement sur la consommation d'aliments, les résultats des examens ophtalmologiques et hématologiques, l'évaluation de la biochimie du sang ou les analyses d'urine.
Chien (Beagle)	17 jours	4 M + 4 F	0, 0,92, 4,59, 9,17	Aucun décès, aucun signe clinique et aucun changement relié au traitement dans le gain pondéral, la consommation d'aliments, les résultats ophtalmologiques, électrocardiographiques, hématologiques, biochimiques ou urinaires. Aucune modification reliée au traitement dans le poids des organes ou dans les résultats des examens microscopiques ou macroscopiques.
Chien (Beagle)	15 jours	4 M + 4 F	0, 1, 5, 10†	Aucun décès, aucun signe clinique et aucun changement relié au traitement dans le gain pondéral, la consommation d'aliments, les résultats ophtalmologiques, électrocardiographiques, hématologiques, biochimiques ou urinaires. Aucune modification reliée au traitement dans le poids des organes ou dans les résultats des examens microscopiques ou macroscopiques.

† E-3174 (L-158,641) : Principal métabolite pharmacologiquement actif du losartan.

Reproduction

Losartan : La fertilité et la capacité reproductrice n'ont pas été affectées chez les rats mâles et femelles qui ont reçu par voie orale des doses de losartan potassique pouvant atteindre environ 150 et 300 mg/kg/jour, respectivement.

Losartan-hydrochlorothiazide : L'administration conjointe de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide n'a eu aucun effet sur la capacité reproductrice et la fertilité des rats mâles

qui avaient reçu des doses pouvant aller jusqu'à 135 mg/kg/jour de losartan et 33,75 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide. Ces posologies ont entraîné, pour le losartan, le métabolite actif E-3174 et l'hydrochlorothiazide, des concentrations plasmatiques (aire sous la courbe) environ 260, 120 et 50 fois plus élevées, respectivement, que celles obtenues chez l'homme avec une association de 50 mg de losartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Toutefois, chez les rates, l'administration conjointe de losartan et d'hydrochlorothiazide (10 mg/2,5 mg/kg/jour) a provoqué une diminution légère, mais significative sur le plan statistique, des indices de fécondité et de fertilité. Les concentrations plasmatiques (aire sous la courbe) obtenues avec ces posologies pour le losartan, le métabolite actif E-3174 et l'hydrochlorothiazide, ont été environ 15, 4 et 5 fois plus élevées, respectivement, que celles observées chez l'homme (voir posologie ci-dessus).

Tératologie

Losartan : Dans les études chez les rats, le losartan potassique a entraîné des réactions défavorables chez le fœtus et le nouveau-né. Ces réactions sont, entre autres, une réduction du poids corporel, la mort et une toxicité rénale. Une analyse pharmacocinétique portant sur du plasma fœtal a mis en évidence des concentrations significatives du losartan et de son métabolite actif E-3174 (L-158,641) au 20^{e} jour de la gestation alors qu'elles étaient négligeables au 15^{e} jour. En outre, des concentrations significatives du losartan et de son métabolite actif ont été décelées dans le lait maternel des rates. D'après ces observations, les effets du losartan potassique sur le fœtus et les ratons nouveau-nés seraient attribuables à une exposition au médicament à la fin de la gestation et pendant la lactation.

Losartan-hydrochlorothiazide : Aucun signe de tératogénicité n'a été mis en évidence chez les rats et les lapins traités avec l'association losartan potassique-hydrochlorothiazide. Chez les rats, une toxicité fœtale qui s'est manifestée par une légère augmentation de côtes surnuméraires dans la génération F_1 a été observée chez les femelles qui avaient été traitées avant et pendant la gestation. De même que dans les études portant sur le losartan seul, des réactions défavorables chez le fœtus et le nouveau-né, y compris une réduction du poids corporel et une toxicité rénale, sont survenues chez des rates gravides qui avaient reçu l'association losartan potassique-hydrochlorothiazide durant la fin de la gestation ou la période de lactation, ou les deux.

Carcinogenèse

Losartan : Le losartan potassique ne s'est pas révélé carcinogène lorsqu'il a été administré aux posologies maximales tolérées chez des rats et des souris pendant 105 semaines (dose maximale de 270 mg/kg/jour) et 92 semaines (dose maximale de 200 mg/kg/jour), respectivement.

Hydrochlorothiazide

Les données expérimentales disponibles ont révélé des résultats inconsistants quant à l'activité carcinogène de l'hydrochlorothiazide chez le rat et la souris, y compris des données contradictoires sur la survenue d'adénomes hépatiques observés chez la souris mâle, à la dose la plus élevée et de phéochromocytomes surrénaux observés dans une étude chez le rat, mais pas dans une autre. Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions claires quant à l'effet carcinogène de l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

Le potentiel mutagène a été évalué dans une série d'épreuves *in vitro* et *in vivo*. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus *in vitro*, toutes les études *in vivo* se sont avérées négatives. L'hydrochlorothiazide a augmenté la formation de dimères de pyrimidine induits par les UVA

in vitro ainsi que dans la peau de souris suite à un traitement oral. Par conséquent, même si aucun potentiel mutagène pertinent n'a été relevé *in vivo*, l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme photosensibilisant pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

Mutagenèse

Losartan : On n'a observé aucun effet mutagène du losartan potassique au cours des épreuves de mutagenèse microbienne et de mutagenèse sur des cellules de mammifères V-79. En outre, on n'a pas observé de signes de génotoxicité directe dans les épreuves par élution alcaline *in vitro* et la recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro*. De même, aucune aberration chromosomique n'est apparue dans les cellules de la moelle osseuse chez des souris mâles ou femelles après l'administration par voie orale de doses toxiques pouvant atteindre 1 500 mg/kg (4 500 mg/m^2). Par ailleurs, on n'a pas observé de signes de génotoxicité du métabolite actif E-3174 dans les épreuves de mutagenèse microbienne, les épreuves par élution alcaline *in vitro* et la recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro*.

Losartan-hydrochlorothiazide : On n'a observé aucun effet mutagène de l'association losartan potassique-hydrochlorothiazide lors des épreuves d'Ames (mutagenèse microbienne) et de mutagenèse sur les cellules pulmonaires V-79 de hamsters chinois. Par ailleurs, aucun signe de génotoxicité directe n'a été mis en évidence dans les épreuves par élution alcaline *in vitro* sur les hépatocytes de rats et la recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro* dans les cellules ovariennes de hamsters chinois à des concentrations non cytotoxiques.

RÉFÉRENCES

1. Chan JCN, Critchley JAJH, Lappe JT, Raskin SJ, Snavely D, Goldberg AI, Sweet CS. Randomised, Double-blind, Parallel Study of the Anti-hypertensive Efficacy and Safety of Losartan Potassium Compared with Felodipine ER in Elderly Patients with Mild to Moderate Hypertension. J Human Hypertens 1995;9:765-71.

2. Dahlöf B, Keller SE, Makris L, Goldberg AI, Sweet CS, Lim NY. Efficacy and Tolerability of Losartan Potassium and Atenolol in Patients with Mild to Moderate Essential Hypertension. Am J Hypertens 1995;8:578-83.

3. Eberhardt RT, Kevak RM, Kang PM, Frishman WH. Angiotensin II Receptor Blockade: An Innovative Approach to Cardiovascular Pharmacotherapy. J Clin Pharmacol 1993;33(11):1023-38.

4. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and Tolerability of Losartan Potassium, an Angiotensin II Receptor Antagonist, Compared with Hydrochlorothiazide, Atenolol, Felodipine ER, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors for the Treatment of Systemic Hypertension. Am J Cardiol 1995;75:793-5.

5. Goldberg M, Tanaka W, Barchowsky A, Bradstreet T, McCrea J, Lo MW, McWilliams E, Bjornsson T. Effects of Losartan on Blood Pressure, Plasma Renin Activity, and Angiotensin II in Volunteers. Hypertension 1993;21:704-13.

6. Lacourcière Y, Brunner H, Irwin R, Karlberg BE, Ramsay LE, Snavely DB, Dobbins TW, Faison EP, Nelson EB, the Losartan Cough Study Group. Effects of Modulators of the Renin Angiotensin-Aldosterone System on Cough. J Hypertens 1994;12(12):1387-93.

7. MacKay JH, Arcuri KE, Goldberg AI, Snapinn SM, Sweet CS. Losartan and Low-Dose Hydrochlorothiazide in Patients With Essential Hypertension. A Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Concomitant Administration Compared With Individual Components. Arch Intern Med 1996;156:278-85.

8. Ohtawa M, Takayama F, Saitoh K, Yoshinaga T, Nakashima M. Pharmacokinetics and Biochemical Efficacy After Single and Multiple Oral Administration of Losartan, An Orally Active Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonist, In Humans. Br J Clin Pharmacol 1993;35:290-7.

9. Schoenberger JA. Losartan with Hydrochlorothiazide in the Treatment of Hypertension. J Hypertens 1995;13(suppl. 1):S43-S47.

10. Weber MA, Byyny RL, Pratt JH, Faison EP, Snavely DB, Goldberg AI, Nelson EB. Blood Pressure Effects of the Angiotensin II Receptor Blocker, Losartan. Arch Intern Med 1995;155:405-11.

11. Salerno CM, Demopoulos L, Mukherjee R, Gradman AH. Combination Angiotensin Receptor Blocker/Hydrochlorothiazide as Initial Therapy in the Treatment of Patients with Severe Hypertension. J Clin Hyperten 2004;6:614-20.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

℞HYZAAR®
et
℞HYZAAR® DS
comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide

Lisez ce dépliant attentivement avant de commencer à prendre HYZAAR® ou HYZAAR® DS et chaque fois que vous renouvelez la prescription. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de HYZAAR® et HYZAAR® DS. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien et demandez-leur s'il y a de nouveaux renseignements au sujet de HYZAAR® et HYZAAR® DS.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament
HYZAAR® et HYZAAR® DS réduisent la tension artérielle.

Les effets de ce médicament
HYZAAR® et HYZAAR® DS sont des combinaisons de deux médicaments, le composant losartan et le composant hydrochlorothiazide :

- Le composant losartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Vous pouvez facilement reconnaître les ARA, car leur nom se termine en « sartan ». Ce médicament abaisse la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique (médicament qui élimine l'eau), soit un médicament qui augmente la fréquence des mictions. Cela permet d'abaisser la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, mais il aide à la maîtriser. En conséquence, il est important de continuer à prendre HYZAAR® ou HYZAAR® DS régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament
Ne prenez pas HYZAAR® ni HYZAAR® DS si l'un des énoncés suivants vous concerne :

- vous êtes allergique au losartan potassique, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des ingrédients non médicinaux de ce médicament;
- vous êtes allergique aux dérivés des sulfamides (la plupart d'entre eux contiennent un ingrédient médicinal se terminant en « MIDE »);
- vous avez eu une réaction allergique (œdème angioneurotique) avec un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler à la prise de tout ARA. Si c'est le cas, assurez-vous d'en aviser votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien;
- vous avez reçu un diagnostic d'œdème angioneurotique héréditaire : il existe un risque accru de réaction allergique héréditaire. Ce type de réaction est déclenché par différents facteurs, dont une chirurgie, la grippe ou des interventions dentaires;
- vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- vous prenez déjà un antihypertenseur contenant de l'aliskiren (comme Rasilez) et vous présentez un diabète ou une maladie rénale;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La prise de HYZAAR® ou HYZAAR® DS pendant la grossesse peut comporter un risque de lésions chez votre bébé ou même entraîner son décès;
- vous allaitez. HYZAAR® et HYZAAR® DS sont excrétés dans le lait maternel;
- vous présentez l'une des maladies héréditaires rares ci-dessous, car le lactose fait partie des ingrédients non médicinaux de HYZAAR® et HYZAAR® DS :
  - Intolérance au galactose
  - Déficit en lactase de Lapp
  - Syndrome de malabsorption du glucose-galactose

Les ingrédients médicinaux
Losartan potassique et hydrochlorothiazide

Les ingrédients non médicinaux
HYZAAR® à 50 mg/12,5 mg, HYZAAR® à 100 mg/12,5 mg et HYZAAR® DS à 100 mg/25 mg renferment les ingrédients non médicinaux suivants : hydroxypropylcellulose, hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon prégélifié, dioxyde de titane, et peuvent contenir de la cire de carnauba. HYZAAR® à 50 mg/12,5 mg et HYZAAR® DS à 100 mg/25 mg renferment aussi du jaune de quinoléine aluminum lake ou du jaune (D & C n° 10) aluminum lake. HYZAAR® à 50 mg/12,5 mg contient 4,24 mg (< 1 mmol) de potassium, et HYZAAR® à 100 mg/12,5 mg de même que HYZAAR® DS à 100 mg/25 mg contiennent 8,48 mg (< 1 mmol) de potassium, sous forme de losartan potassique.

Bien que HYZAAR® à 50 mg/12,5 mg, HYZAAR® à 100 mg/12,5 mg et HYZAAR® DS à 100 mg/25 mg contiennent une très faible quantité de potassium, ces médicaments ne peuvent remplacer les suppléments potassiques. Si votre médecin vous a prescrit des suppléments potassiques, vous devez continuer à les prendre selon ses directives.

Les formes posologiques
Comprimés HYZAAR® à 50 mg/12,5 mg, HYZAAR® à 100 mg/12,5 mg et HYZAAR® DS à 100 mg/25 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
Femmes enceintes

HYZAAR® et HYZAAR® DS ne doivent pas être pris pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte alors que vous suivez un traitement avec HYZAAR® ou HYZAAR® DS, cessez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien le plus tôt possible.

AVANT de prendre HYZAAR® ou HYZAAR® DS, veuillez signaler les situations suivantes à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien :

- Vous êtes allergique à un médicament servant à abaisser la tension artérielle, notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), ou à la pénicilline.
- Vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valve du cœur.
- Vous avez subi une crise cardiaque ou un AVC.
- Vous avez reçu récemment ou prévoyez recevoir une immunothérapie contre les piqûres d'abeilles ou de guêpes.
- Vous souffrez d'insuffisance cardiaque.
- Vous souffrez de diabète ou d'une maladie hépatique ou rénale.
- Vous prenez un médicament contenant de l'aliskiren, comme Rasilez, servant à abaisser la tension artérielle. Il n'est pas recommandé de prendre ces médicaments en association avec HYZAAR®.
- Vous prenez un médicament inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).
- Vous souffrez de lupus ou de la goutte.
- Vous êtes sous dialyse.
- Vous êtes déshydraté ou souffrez de transpiration, de diarrhée ou de vomissements excessifs.
- Vous consommez un succédané du sel qui contient du potassium, un supplément potassique ou un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui élimine l'eau).
- Vous suivez un régime à faible teneur en sodium.
- Vous êtes âgé de moins de 18 ans.
- Vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium).
- Vous devez subir une intervention chirurgicale ou une anesthésie générale (y compris chez le dentiste). Informez le médecin ou le dentiste que vous prenez HYZAAR®, car l'anesthésie générale peut entraîner une baisse soudaine de la tension artérielle.
- Vous présentez une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit.
- Vous prenez d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique (p. ex., des produits qui contiennent du triméthoprime).
- Vous avez eu un cancer de la peau ou vous avez des antécédents familiaux de cancer de la peau.
- Vous avez un plus grand risque de développer un cancer de la peau parce que votre peau est claire, votre peau brûle facilement au soleil ou vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire.

Le composant hydrochlorothiazide de HYZAAR® et HYZAAR® DS peut entraîner des troubles oculaires d'apparition subite :

- Myopie : perte de la vision de loin ou vision brouillée d'apparition subite.
- Glaucome : hausse de la pression oculaire, douleur oculaire. En l'absence de traitement, il peut causer la perte permanente de la vue.

Ces troubles oculaires sont liés à HYZAAR® et HYZAAR® DS, et ils peuvent se manifester dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement.

Risque de cancer de la peau :
HYZAAR® et HYZAAR® DS contiennent de l'hydrochlorothiazide. Le traitement avec l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter le risque de développer un cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus élevé si vous prenez HYZAAR® ou HYZAAR® DS depuis plusieurs années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée.

Pendant que vous prenez HYZAAR® ou HYZAAR® DS :

- Inspectez régulièrement votre peau afin de détecter toute nouvelle lésion. Inspectez les zones qui sont le plus exposées au soleil, comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le torse et le dos.
- Limitez votre exposition au soleil et au bronzage en cabine. Utilisez toujours un écran solaire (avec un FPS de 30 ou plus) et portez des vêtements protecteurs lorsque vous allez à l'extérieur.
- Informez immédiatement votre médecin si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV ou si vous développez une lésion cutanée inattendue (comme un nodule, une bosse, une plaie ou une tache) pendant votre traitement.

Vous pourriez devenir sensible au soleil pendant votre traitement avec HYZAAR® ou HYZAAR® DS. Vous devez réduire au minimum votre exposition au soleil.

Conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine : Évitez d'effectuer des tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à HYZAAR® et HYZAAR® DS. Des étourdissements, une sensation de tête légère et des évanouissements peuvent survenir, particulièrement après la première dose ou une augmentation de la dose.

La prise de HYZAAR® pendant la grossesse peut comporter un risque de lésions et même de décès de votre bébé. Ce médicament ne doit pas être pris durant la grossesse. Si vous prévoyez devenir enceinte pendant le traitement avec HYZAAR®, communiquez avec votre médecin le plus tôt possible.

Il est possible que HYZAAR® passe dans le lait maternel. Vous devriez discuter avec votre médecin au sujet de la prise de HYZAAR® pendant l'allaitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses avec HYZAAR® et HYZAAR® DS sont possibles. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants sont susceptibles d'interagir avec HYZAAR® et HYZAAR® DS :

- Hormone adrénocorticotrope (ACTH), utilisée pour le traitement du syndrome de West;
- Alcool, barbituriques (comprimés pour dormir) ou narcotiques (médicaments puissants contre la douleur). Ces produits peuvent causer une baisse de la tension artérielle et des étourdissements en se levant rapidement d'une position couchée ou assise;
- Amphotéricine B, un antifongique;
- Médicaments contre le cancer, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate;
- Antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), y compris le citalopram, l'escitalopram et la sertraline;
- Antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments oraux;
- Résines fixatrices d'acides biliaires utilisées pour réduire le taux de cholestérol;
- Suppléments de calcium ou de vitamine D;
- Corticostéroïdes utilisés pour le traitement de la douleur articulaire et de l'enflure;
- Digoxine, un médicament pour le cœur;
- Médicaments ralentissant ou accélérant la fonction intestinale, y compris l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone;
- Médicaments utilisés pour le traitement de l'épilepsie, y compris la carbamazépine et le topiramate;
- Médicaments contre la goutte, y compris l'allopurinol et le probénécide;
- Glycyrrhizine (un composant de la réglisse);
- Lithium utilisé pour le traitement d'un trouble bipolaire;
- Médicaments qui peuvent entraîner une augmentation de la tension artérielle (adrénaline);
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour soulager la douleur et l'enflure, dont l'ibuprofène, le naproxen et le célécoxib;
- Autres médicaments servant à abaisser la tension artérielle. Pris en association avec HYZAAR® ou HYZAAR® DS, ces médicaments peuvent entraîner une baisse excessive de la tension artérielle;
- Myélorelaxants utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris le tubocurare;
- Sympathicomimétiques pouvant se retrouver dans certains décongestionnants et médicaments contre la toux, le rhume, le rhume des foins et les affections des sinus;
- Suppléments potassiques, succédanés du sel qui contiennent du potassium et autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique (p. ex., des produits qui contiennent du triméthoprime).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez HYZAAR® et HYZAAR® DS comme ils sont prescrits. Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure tous les jours.

HYZAAR® et HYZAAR® DS peuvent être pris avec ou sans aliments. Si HYZAAR® ou HYZAAR® DS causent des maux d'estomac, prenez-les avec des aliments ou du lait.

Dose habituelle chez l'adulte

- **Prenez HYZAAR® tous les jours en suivant rigoureusement les directives de votre médecin.** Il est important de continuer à prendre HYZAAR® aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit en vue de maintenir une maîtrise soutenue de votre tension artérielle.
- Chez la plupart des patients hypertendus, la dose habituelle de HYZAAR® est d'un comprimé de 50 mg/12,5 mg, une fois par jour, afin de maîtriser la tension artérielle pendant une période de 24 heures.

Dose excessive

Si vous pensez avoir pris une quantité excessive de HYZAAR® ou HYZAAR® DS, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre votre dose quotidienne, conformez-vous à votre horaire et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Voici quelques effets secondaires possibles :

- Douleur au dos ou aux jambes, crampes, spasmes et douleur musculaires, faiblesse, agitation, douleur aux articulations;
- Étourdissements, picotements aux doigts, maux de tête;
- Constipation, diarrhée, nausées, vomissements, manque d'appétit, maux d'estomac, gonflement des glandes dans votre bouche;
- Saignements sous la peau, éruptions et plaques rouges sur la peau;
- Somnolence, insomnie;
- Dysfonctionnement érectile/impuissance;
- Baisse de la libido;
- Plus grande sensibilité au soleil;

- Étourdissements ou sensation de tête légère en raison d'une chute soudaine de la tension artérielle lorsque vous vous levez rapidement;
- Crampes;
- Fatigue;
- Urticaire, démangeaisons et ecchymoses;
- Altération du goût;
- Vision avec perception accrue du jaune ou vision brouillée temporairement;
- Toux sèche, congestion nasale et infections des voies respiratoires supérieures;
- Fièvre.

Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si l'un des effets secondaires ci-dessus devient grave.

HYZAAR® et HYZAAR® DS peuvent modifier les résultats des tests sanguins. Votre médecin décidera du moment où effectuer les analyses sanguines et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Symptômes/effets	Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquents / rares			
Faible tension artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère pouvant survenir en se levant d'une position couchée ou assise			√
Réaction allergique : éruptions cutanées ou tout autre effet sur la peau ou les yeux, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge accompagnée d'une difficulté à avaler, à respirer ou à parler (signes d'œdème angioneurotique)			√
Problèmes au foie : jaunissement de la peau et des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit			√
Élévation du taux de sucre dans le sang : besoins fréquents d'uriner, soif, faim, présence de sucre dans l'urine		√	
Fréquents			
Cancer de la peau autre que le mélanome : nodule ou tache décolorée sur la peau, qui reste présente pendant plusieurs semaines et évolue lentement. Les nodules cancéreux sont rouges ou roses, fermes et se transforment parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont généralement plates et écailleuses.		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Symptômes/effets	Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez d'urgence des soins médicaux
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Déséquilibre électrolytique, y compris la diminution ou l'augmentation des taux de potassium et la diminution du taux de sodium dans le sang : pouls irrégulier, faiblesse musculaire, malaise général, somnolence, douleur ou crampes musculaires, manque d'énergie, confusion, spasmes musculaires		√	
Troubles rénaux : changement dans la fréquence d'urination, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue	√	√ (insuffisance rénale)	
Douleur thoracique		√	
Enflure des mains ou des chevilles	√		
Articulations rouges, sensibles, chaudes et enflées (goutte), taux élevé d'acide urique dans le sang (hyperuricémie)	√ (hyperuricémie)	√ (goutte)	
Rares			
Rhabdomyolyse : douleurs musculaires inexplicables, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine foncée / brune		√	
Faible nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, douleurs, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe		√	
Fréquence inconnue			
Faible nombre de plaquettes : ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse		√	
Épidermolyse bulleuse toxique : desquamation grave de la peau, en particulier dans la bouche et les yeux			√
Troubles oculaires : **– Myopie :** perte de la vision de loin ou vision brouillée d'apparition subite **– Glaucome :** pression accrue dans les yeux, douleur oculaire			√
Peu fréquents			
Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
Inflammation du pancréas : douleur abdominale persistante et s'aggravant en position couchée, nausées, vomissements			√
Fréquence cardiaque accélérée ou irrégulière	√		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec HYZAAR® ou HYZAAR® DS.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez HYZAAR® et HYZAAR® DS à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Gardez le flacon hermétiquement clos. Protégez de la lumière.

Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet;
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :

- Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
- Adresse postale : Programme Canada Vigilance
  Santé Canada
  Indice de l'adresse : 1908C
  Ottawa (Ontario)
  K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de HYZAAR® et HYZAAR® DS:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada ou le site de Merck Canada au www.merck.ca, ou en téléphonant chez Merck Canada au 1-800-567-2594.

Pour signaler un effet secondaire lié à HYZAAR® et à HYZAAR® DS, veuillez composer le 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 11 juin 2019

® Merck Sharp & Dohme Corp., utilisée sous licence.

© 2011, 2019, Merck Canada Inc. Tous droits réservés.