Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

PrHYZAAR®

comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide

Pour utilisation par voie orale

50 mg/12,5 mg et 100 mg/12,5 mg de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide

USP

PrHYZAAR® DS

comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide

Pour utilisation par voie orale

100 mg/25 mg de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide

USP

Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et diurétique

Organon Canada Inc.

16766, route Transcanadienne

Kirkland (QC) Canada H9H 4M7

www.organon.ca

Date d'approbation :
2025-06-19

Numéro de contrôle : 294353

® N.V. Organon, utilisée sous licence.
© 2025 Groupe des compagnies Organon. Tous droits réservés.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 Mises en garde et précautions, Appareil digestif	2025-06

Table des matières

Certaines sections (telles qu'indiquées à la section 2.1 des lignes directrices sur les monographies de produit) ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1 Indications 4

1.1 Pédiatrie 4

1.2 Gériatrie 4

2 Contre-indications 4

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 5

4 Posologie et administration 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.4 Administration 6

4.5 Dose oubliée 6

5 Surdose 7

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 7

7 Mises en garde et précautions 8

Cancérogenèse et génotoxicité 8

Appareil cardiovasculaire 8

Système endocrinien et métabolisme 9

Appareil digestif 9

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 10

Système immunitaire 10

Fonction visuelle 10

Fonction rénale 10

Appareil respiratoire 11

Appareil cutané 11

7.1 Populations particulières 12

7.1.1 Grossesse 12
7.1.2 Allaitement 12
7.1.3 Enfants et adolescents 13
7.1.4 Personnes âgées 13
8 Effets indésirables 13
8.1 Aperçu des effets indésirables 13
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 13
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 15
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 15
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 16
9 Interactions médicamenteuses 17
9.1 Interactions médicamenteuses graves 17
9.3 Interactions médicament-comportement 17
9.4 Interactions médicament-médicament 17
9.5 Interactions médicament-aliment 23
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 24
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 24
10 Pharmacologie clinique 24
10.1 Mode d'action 24
10.2 Pharmacodynamie 25
10.3 Pharmacocinétique 25
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 27
12 Particularités de manipulation du produit 27
Partie 2 : Renseignements scientifiques 28
13 Renseignements pharmaceutiques 28
14 Études cliniques 29
14.1 Études cliniques par indication 29
15 Microbiologie 30
16 Toxicologie non clinique 31
Renseignements destinés aux patient·e·s 39

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

Hypertension :

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 (tension artérielle diastolique [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 4 Posologie et administration et 14 Études cliniques).

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 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 4 Posologie et administration).

2 Contre-indications

- Les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, 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 (débit de filtration glomérulaire [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 7 Mises en garde et précautions, Double inhibition du système rénine-angiotensine et Fonction rénale, et 9 Interactions médicamenteuses, Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'IECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskiren).

3 Encadré sur les 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 7 Mises en garde et précautions, 7.1 Populations particulières).

4 Posologie et administration

4.1 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.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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.

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.

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 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Hypotension et 9 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 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Hypotension et 9 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 7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, 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 7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées).

4.4 Administration

Le comprimé HYZAAR est destiné à l'administration par voie orale.

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.

4.5 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.

5 Surdose

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.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 50 mg/12,5 mg, 100 mg/12,5 mg et 100 mg/25 mg	Amidon prégélifié, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, monohydrate de lactose et stéarate de magnésium; 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 (D & C n° 10) aluminum lake ou du jaune de quinoléine 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.

Description
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.

7 Mises en garde et précautions

Voir la section 3, « Encadré sur les mises en garde et précautions importantes. »

Cancérogenèse et génotoxicité

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 8 Effets indésirables, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un des mécanismes possibles à l'origine du CPAM (voir 16 Toxicologie non clinique, Cancérogénicité, 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 8 Effets indésirables, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation].

Appareil 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.

Système endocrinien 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.

Appareil digestif

Angiœdème intestinal : Des cas d'angiœdème intestinal ont été signalés chez des patients traités avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le losartan. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées, vomissements ou diarrhées). Les symptômes ont disparu après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. L'angiœdème intestinal doit être inclus dans le diagnostic différentiel chez des patients traités avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et qui présentent des douleurs abdominales. Si un angiœdème intestinal est diagnostiqué, le traitement avec le

losartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à la disparition complète des symptômes.

Fonctions hépatique, biliaire et 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 4 Posologie et administration et 10 Pharmacologie clinique).

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.

Système immunitaire

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.

Des patients traités au moyen du losartan ont rarement rapporté des réactions anaphylactiques et un 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 intubation ou une trachéotomie dans certains cas); certains de ces patients avaient déjà présenté un œdème angioneurotique relié à la prise d'IECA. Une vascularite, y compris un syndrome de Schönlein-Henoch, a rarement été rapportée.

Fonction visuelle

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé : L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut causer une réaction idiosyncrasique pouvant entraîner un épanchement choroïdien, une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent une diminution de l'acuité visuelle, une vision brouillée 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 9 Interactions médicamenteuses).

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 2 Contre-indications et 9 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.

Appareil respiratoire

Détresse respiratoire aiguë : Des cas graves de détresse respiratoire aiguë, y compris de pneumonite et d'œdème pulmonaire, ont été très rarement signalés après la prise d'hydrochlorothiazide. Dans de tels cas, l'œdème pulmonaire apparait généralement dans les minutes ou les heures qui suivent la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes peuvent inclure une dyspnée, une fièvre, une détérioration de la fonction pulmonaire et une hypotension. Il faut interrompre le traitement avec HYZAAR et administrer un traitement approprié si le patient présente une détresse respiratoire aiguë. HYZAAR ne doit pas être administré aux patients qui ont déjà présenté une détresse respiratoire aiguë à la suite de la prise d'hydrochlorothiazide.

Appareil cutané

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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

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.

<u>Données chez l'animal</u>
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.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le losartan et son métabolite actif sont excrétés dans le lait maternel chez l'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.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 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.

7.1.4 Personnes âgées

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 (voir 8 Effets indésirables).

8 Effets indésirables

8.1 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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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 :

Tableau 2 – Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités avec l'association losartan potassique-hydrochlorothiazide

	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
Affections cardiaques				
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
Affections musculosquelettiques				
Douleur dorsale	2,9	1,1	0	0,5
Affections du système nerveux/psychiatriques				
Étourdissements	5,8	3,7	3,7	3,2
Céphalées	8,0	10,5	14,0	15,0
Affections respiratoires				
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
Affections de la 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.

Patients hypertendus présentant des antécédents de toux : 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 %.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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 :

Cardiovasculaire : troubles orthostatiques

Gastro-intestinal : constipation

Général : malaise

Neurologique : somnolence, vertiges

Oreille/nez/gorge : acouphène, épistaxis

Peau : éruptions cutanées

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

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 7 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.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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, angiœdème intestinal (voir 7 Mises en garde et précautions).

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, œdème pulmonaire et syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, rapportés, quoique rarement, après la commercialisation du produit. De très rares cas de détresse respiratoire aiguë ont été signalés (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire).

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.

9 Interactions médicamenteuses

9.1 Interactions médicamenteuses graves

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 (débit de filtration glomérulaire [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 7 Mises en garde et précautions, Double inhibition du système rénine-angiotensine et Fonction rénale).

9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation d'alcool, de barbituriques et de narcotiques doit être évitée (en particulier à l'instauration du traitement) en raison d'une interaction avec le composant hydrochlorothiazide de HYZAAR (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (celles qui ont été identifiées comme étant contre-indiquées).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/ nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents qui augmentent le taux de potassium sérique	T	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	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

Nom propre/ nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		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.	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, par exemple : • l'insuline conventionnelle • les 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 • 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.

Nom propre/ nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Résines fixatrices des acides biliaires, par exemple : • la cholestyramine • 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 de 2 à 4 heures avant ou 6 heures après la prise d'une résine fixatrice des acides biliaires, et maintenir une séquence d'administration uniforme. Il faut surveiller la tension artérielle et, si nécessaire, augmenter la dose du diurétique thiazidique.
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	EC	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

Nom propre/ nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			paramètres pharmacocinétiques des glucosides cardiotoniques à l'état d'équilibre.
Médicaments agissant sur la motilité gastro-intestinale, c'est-à-dire : • les agents anticholinergiques, comme l'atropine, • 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 2 Contre-indications et 7 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	

Nom propre/ nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		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, par exemple : • l'allopurinol • les agents uricosuriques	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 augmenter la fréquence des	L'ajustement de la posologie des médicaments contre la goutte peut s'avérer nécessaire.

Nom propre/ nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
• les inhibiteurs de la xanthine-oxydase		réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	
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. 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	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.

Nom propre/ nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		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), par exemple : • le citalopram • l'escitalopram • la 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, par exemple : • la d-tubocurarine	C	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réponse à certains myélorelaxants, comme les dérivés du curare.	
Topiramate	EC	Hypokaliémie additionnelle. Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître les concentrations sériques de topiramate.	Il faut surveiller les taux de potassium et de topiramate sériques.
Warfarine	T	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 : É = étude de cas; ÉCR = étude de cohorte rétrospective; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Le jus de pamplemousse contient une substance qui inhibe le cytochrome P_{450} et qui peut entraîner une réduction des concentrations du métabolite actif du losartan et ainsi réduire l'effet thérapeutique de HYZAAR. Il faut éviter de consommer du jus de pamplemousse pendant le traitement avec HYZAAR.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 Pharmacologie clinique

10.1 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.

10.2 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.

10.3 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.

Élimination

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.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Patients présentant une cirrhose alcoolique légère ou modérée**

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.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Garder le flacon hermétiquement fermé. Protéger le médicament de la lumière.

12 Particularités de manipulation du produit

Il n'y a pas d'exigences particulières à respecter en ce qui a trait à l'utilisation ou à la manipulation de ce produit.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substances médicamenteuses

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses

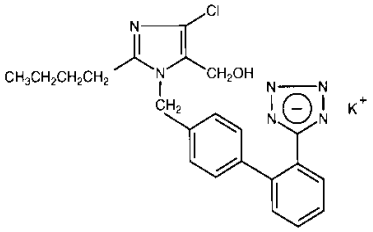
Losartan potassique

Nom chimique : 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

Formule moléculaire : $C_{22}H_{22}ClKN_6O$

Masse moléculaire : 461,01

Formule développée :



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.

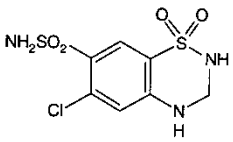
Hydrochlorothiazide

Nom chimique : dioxyde de 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1

Formule moléculaire : C7H8CIN3O4S2

Masse moléculaire : 297,74

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : 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.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Hypertension

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des adultes atteints d'hypertension grave dans les études cliniques à double insu

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
P232	Étude clinique multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire, menée auprès de patients atteints d'hypertension grave	Administration orale Groupes de traitement : <u>À la semaine 4 :</u> Patients recevant l'association losartan/hydrochlorothiazide à 50 mg/12,5 mg Patients recevant le losartan à 50 mg, dont la dose a été augmentée à 100 mg <u>À la semaine 6 :</u> Patients recevant l'association losartan/hydrochlorothiazide à 50 mg/12,5 mg, dont la dose a été augmentée à 100 mg/25 mg Patients recevant le losartan à 50 mg, dont la dose a d'abord été augmentée à 100 mg, puis à 150 mg	585	53 ans (22 à 87 ans)	Hommes : 321 Femmes : 264

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.

Tableau 5 – Résultats relatifs à l'efficacité de l'association losartan-hydrochlorothiazide par rapport au losartan dans une étude multicentrique menée à double insu chez des patients atteints d'hypertension grave

Paramètre principal	Patients traités au moyen de l'association losartan-hydrochlorothiazide à 50 mg/12,5 mg	Patients traités au moyen du losartan à 50 mg, dont la dose a été augmentée à 100 mg, au besoin	Valeur *p*
Comparaison des groupes de traitement pour ce qui est de l'atteinte des valeurs cibles de la TAD en position assise (< 90 mmHg lors de l'effet minimal) à la semaine 4	17,6 %	9,4 %	0,007

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.

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

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 6).

Tableau 6 – Toxicité aiguë (losartan)

Voie d'administration	Espèce	Sexe	Valeurs de la 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)** **Orale**	Souris	Femelle	441,3 mg/kg	–
	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 7).

Tableau 7 – 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.

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
				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 (25e semaine); légère hausse du taux sérique de phosphore (25e 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 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).

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
				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 (39e semaine pour les doses élevées, 39e et 51e 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 (11e et 20e 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.
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

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
				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 (8e et 11e semaines); légère baisse de l'azote uréique sanguin (11e 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.

b) 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.
HCTZ = hydrochlorothiazide

c) 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.

Cancérogénicité

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.

Génotoxicité

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.

Hydrochlorothiazide : 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.

Toxicité pour la reproduction et le développement

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 20e jour de la gestation alors qu'elles étaient négligeables au 15e 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.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrHYZAAR® et PrHYZAAR® DS

Comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **HYZAAR®** ou **HYZAAR® DS**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **HYZAAR** et **HYZAAR DS**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- HYZAAR et HYZAAR DS ne doivent pas être pris pendant la grossesse. La prise de HYZAAR ou de HYZAAR DS pendant la grossesse peut comporter un risque de lésion chez votre bébé ou même entraîner son décès. Si vous devenez enceinte alors que vous suivez un traitement avec HYZAAR ou HYZAAR DS, cessez la prise du médicament et communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible.

À quoi servent HYZAAR et HYZAAR DS :

HYZAAR et HYZAAR DS sont utilisés chez les adultes pour réduire la tension artérielle.

Comment fonctionnent HYZAAR et HYZAAR DS :

HYZAAR et HYZAAR DS sont des combinaisons de deux ingrédients médicinaux, soit le losartan et l'hydrochlorothiazide :

- Le losartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). 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. Ce médicament aide aussi à abaisser la tension artérielle.

Ces médicaments ne guérissent pas l'hypertension, mais ils aident à la maîtriser. En conséquence, il est important de continuer à prendre HYZAAR ou HYZAAR DS régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Les ingrédients de HYZAAR et de HYZAAR DS sont :

Ingrédients médicinaux : losartan potassique et hydrochlorothiazide

Ingrédients non médicinaux : amidon prégélifié, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, monohydrate de lactose et stéarate de magnésium; de la cire de carnauba peut également être présente. HYZAAR à 50 mg/12,5 mg et HYZAAR DS à 100 mg/25 mg renferment aussi du jaune (D & C n° 10) aluminum lake ou du jaune de quinoléine aluminum lake.

Bien que HYZAAR et HYZAAR DS contiennent du potassium, la quantité de potassium qu'ils contiennent est trop petite pour remplacer les suppléments potassiques. Si votre professionnel de la santé vous a prescrit des suppléments potassiques, vous devez continuer à les prendre selon ses directives.

HYZAAR et HYZAAR DS se présentent sous les formes pharmaceutiques suivantes :

HYZAAR en comprimés de 50 mg/12,5 mg et de 100 mg/12,5 mg

HYZAAR DS en comprimés de 100 mg/25 mg.

N'utilisez pas HYZAAR ni HYZAAR DS dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique au losartan potassique, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament;
- Si vous êtes allergique aux dérivés des sulfamides (la plupart d'entre eux contiennent un ingrédient médicinal se terminant en « MIDE »);
- Si vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- Si vous prenez déjà un antihypertenseur contenant de l'aliskiren et vous présentez un diabète ou une maladie rénale.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser HYZAAR ou HYZAAR DS, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :

- 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 prenez un IECA;
- vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule 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 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, un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui élimine l'eau) ou tout autre médicament susceptible d'augmenter le taux de potassium (p. ex., des produits qui contiennent du triméthoprime);
- vous suivez un régime à faible teneur en sodium;
- 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;
- vous êtes enceinte, planifiez devenir enceinte ou croyez être enceinte;
- vous allaitez ou planifiez allaiter;
- vous avez eu des problèmes respiratoires ou pulmonaires (y compris une inflammation ou la présence de liquide dans les poumons) à la suite de l'utilisation de médicaments contenant de l'hydrochlorothiazide. Si vous présentez un essoufflement grave ou avez de graves difficultés à respirer après avoir pris HYZAAR ou HYZAAR DS. Si c'est le cas, cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin.

Autres mises en garde :

Recours à l'anesthésie : Si vous êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale ou dentaire avec anesthésie, assurez-vous de dire à votre professionnel de la santé que vous prenez HYZAAR ou HYZAAR DS.

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 professionnel de la santé 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.

Problèmes de vue : L'hydrochlorothiazide contenu dans HYZAAR et HYZAAR DS peut entraîner des troubles oculaires d'apparition subite :

- **Épanchement choroïdien :** accumulation anormale de liquide dans votre œil qui peut causer des changements de la vision.
- **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.

Si votre vision change, cessez de prendre HYZAAR ou HYZAAR DS et obtenez de l'aide médicale immédiatement. 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.

Tests et bilans de santé : Pendant votre traitement avec HYZAAR ou HYZAAR DS, votre professionnel de la santé pourrait surveiller :

- La fonction de vos reins;
- Votre tension artérielle;
- La quantité d'électrolytes dans votre sang (p. ex., potassium, sodium, chlorures);
- La fonction de votre foie.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : 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.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Interactions médicamenteuses graves

Les interactions médicamenteuses graves avec HYZAAR et HYZAAR DS comprennent :

- Les médicaments qui contiennent de l'aliskiren si vous présentez un diabète ou une maladie rénale.

Les produits suivants pourraient également interagir avec HYZAAR et HYZAAR DS :

- Médicaments utilisés pour faire baisser la tension artérielle, comme des diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau);

- Hormone adrénocorticotrope (ACTH), qui peut être utilisée dans le traitement de certaines maladies, comme le syndrome néphrotique ou des maladies du collagène, et dans certains tests diagnostiques;
- 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, comme 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, comme l'insuline et les médicaments oraux;
- Résines fixatrices d'acides biliaires, utilisées pour réduire le taux de cholestérol, comme la cholestyramine;
- 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, comme l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone;
- Médicaments utilisés pour le traitement de l'épilepsie, comme la carbamazépine et le topiramate;
- Glycyrrhizine (un composant de la réglisse);
- Médicaments contre la goutte, comme l'allopurinol et le probénécide;
- Jus de pamplemousse (qu'il faut éviter de consommer pendant le traitement avec HYZAAR et HYZAAR DS);
- 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, l'acide acétylsalicylique et le célécoxib;
- Myélorelaxants, utilisés pour soulager les spasmes musculaires, comme 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).

Comment utiliser HYZAAR et HYZAAR DS :

- 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, mais ils devraient toujours être pris dans les mêmes conditions par rapport à la prise d'aliments. Si HYZAAR ou HYZAAR DS causent des maux d'estomac, prenez-les avec des aliments ou du lait.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé a choisi la meilleure dose pour vous. La dose habituelle est de un comprimé de HYZAAR ou de HYZAAR DS, une fois par jour.

La dose maximale est de un comprimé HYZAAR DS à 100 mg/25 mg, une fois par jour.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de HYZAAR ou HYZAAR DS, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose durant la journée, conformez-vous à votre horaire et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Ne prenez jamais deux doses de médicament à la fois.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de HYZAAR et de HYZAAR DS?

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez HYZAAR ou HYZAAR DS. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de HYZAAR et de HYZAAR DS peuvent inclure les suivants :

- constipation
- manque d'appétit
- diarrhée
- gonflement des glandes dans votre bouche
- nausées
- maux d'estomac
- vomissements
- crampes
- vision avec perception accrue du jaune
- vision brouillée temporairement
- fatigue
- fièvre
- douleurs au dos ou aux jambes
- douleur aux articulations
- crampes musculaires
- agitation
- spasmes et douleur musculaires
- faiblesse
- étourdissements
- maux de tête
- picotements aux doigts
- changement dans le goût
- dysfonctionnement érectile/impuissance
- baisse de la libido
- toux sèche
- congestion nasale
- infections des voies respiratoires supérieures
- saignements sous la peau
- éruptions cutanées

- plaques rouges sur la peau
- urticaire
- démangeaisons
- ecchymoses (bleus)
- 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

HYZAAR et HYZAAR DS peuvent modifier les résultats des tests sanguins de façon anormale. Votre professionnel de la santé décidera du moment où effectuer les analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Douleur thoracique.		√	
Œdème : enflure des mains ou des chevilles	√		
Déséquilibre électrolytique : confusion, somnolence, malaise général, pouls irrégulier, manque d'énergie, douleur ou crampes musculaires, spasmes musculaires, faiblesse musculaire.		√	
Goutte : articulations rouges, sensibles, chaudes et enflées, fièvre, sensation générale de malaise, rythme cardiaque élevé.		√	
Troubles rénaux : changement dans la fréquence d'urination, fatigue, nausées, enflure des extrémités, vomissements.		√	
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.		√	
Peu fréquent			
Réaction allergique : difficulté à respirer ou à avaler, urticaire, éruptions cutanées et enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			√
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, essoufflement, faiblesse.		√	
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : besoins fréquents d'uriner, soif, faim, présence de sucre dans l'urine.		√	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Problèmes au foie : douleur abdominale, urines foncées, nausées, perte d'appétit, vomissements, jaunissement de la peau et du blanc des yeux.			√
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère pouvant survenir en se levant d'une position couchée ou assise.			√
Pancréatite (inflammation du pancréas) **:** douleur abdominale persistante et s'aggravant en position couchée, nausées, vomissements.			√
Tachycardie : Fréquence cardiaque accélérée ou irrégulière.	√		
Rare			
Faible nombre de globules blancs : douleurs, fatigue, fièvre, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe, infections, douleurs.		√	
Rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés) **:** urine foncée/brune, douleurs musculaires inexplicables, sensibilité ou faiblesse musculaire.		√	
Très rare			
Détresse respiratoire aiguë (inflammation du tissu des poumons ou excès de liquide dans les poumons) **:** essoufflement grave ou graves difficultés à respirer, fièvre, faiblesse, confusion.			√
Inconnue			
Thrombopénie (faible nombre de plaquettes) : ecchymoses (bleus), saignements, fatigue, faiblesse, petits points rouges ou violets sous la peau.		√	
Troubles oculaires : – **Myopie :** perte de la vision de loin ou vision brouillée d'apparition subite – **Glaucome :** pression accrue dans les yeux, douleur oculaire, baisse de la vision – **Épanchement choroïdien** (accumulation de liquide dans l'œil) **:** tache noire, douleur à l'œil, vision brouillée.			√
Angiœdème intestinal (enflure de l'intestin) : douleur abdominale de type colique, diarrhée, nausées et vomissements		√	
Épidermolyse bulleuse toxique (une réaction sévère de la peau) **:** rougeur, cloques et/ou desquamation grave de la peau (peau qui pèle), qui touche en particulier les muqueuses de la bouche et des yeux.			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conservez HYZAAR et HYZAAR DS à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Gardez les flacons hermétiquement fermés. Protégez-les de la lumière.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur HYZAAR et HYZAAR DS :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web du fabricant (www.organon.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-820-5468.

Le présent feuillet a été rédigé par Organon Canada Inc.

Date d'approbation : 2025-06-19.

® N.V. Organon, utilisée sous licence.

© 2025 Groupe des compagnies Organon. Tous droits réservés.