

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr APO-LOSARTAN/HCTZ**

Comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide

Comprimés à 50 mg / 12,5 mg, à 100 mg / 12,5 mg et 100 mg / 25 mg administration orale

USP

Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et diurétique

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :  
25 janvier 2012

Date de révision :  
10 février 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271084

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction respiratoire</a>	2023-02
--	---------

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LSA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>7</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes.....	13
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	14
7.1.3 Enfants .....	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>14</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques .....	17
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives.....	17
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit .....	18
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>19</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	19
9.4 Interactions médicament-médicament.....	20

9.5	Interactions médicament-aliment.....	31
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale.....	32
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	32
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>32</b>
10.1	Mode d'action.....	32
10.2	Pharmacodynamie.....	33
10.3	Pharmacocinétique.....	34
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>36</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>36</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>37</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>37</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>38</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	38
14.2	Études de biodisponibilité comparative.....	40
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>41</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>42</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>53</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>54</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

#### Hypertension :

APO-LOSARTAN/HCTZ (comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour qui cette association médicamenteuse est appropriée.

APO-LOSARTAN/HCTZ 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  $\geq 110$  mm Hg) 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 ESSAIS CLINIQUES](#)).

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 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 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité du produit n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes; cependant, on ne peut pas écarter la possibilité d'une sensibilité plus élevée chez certains patients âgés (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité au produit ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- En raison du composant hydrochlorothiazide, APO-LOSARTAN/HCTZ 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<sup>2</sup>), l'utilisation concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), dont APO-LOSARTAN/HCTZ, ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec un médicament contenant de l'aliskirène est

contre-indiquée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine](#) et [Rénal](#), et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'IECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskirène](#)).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

Administrés pendant la grossesse, les antagonistes des récepteurs (AT1) de l'angiotensine (ARA) peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. En cas de grossesse, cesser l'administration d'APO-LOSARTAN/HCTZ dès que possible (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient.
- L'association à dose fixe n'est pas destinée au traitement initial, sauf en cas d'hypertension grave.
- La dose d'APO-LOSARTAN/HCTZ doit être déterminée au moyen d'un ajustement posologique de chaque composant.

### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

**Hypertension** : Une fois établie la posologie optimale des deux composants comme il est précisé ci-dessous, on peut leur substituer soit un comprimé APO-LOSARTAN/HCTZ à 50 mg/12,5 mg, soit un comprimé APO-LOSARTAN/HCTZ à 100 mg/12,5 mg, soit un comprimé APO-LOSARTAN/HCTZ à 100 mg/25 mg, une fois par jour, dans les cas où les doses de l'association à dose fixe correspondent à la dose déterminée pour chaque composant. La dose maximale est d'un comprimé APO-LOSARTAN/HCTZ à 100 mg/25 mg, une fois par jour.

**Hypertension grave (TAD en position assise  $\geq 110$  mm Hg)** : Lorsqu'on amorce un traitement contre l'hypertension grave, la dose initiale d'APO-LOSARTAN/HCTZ est d'un comprimé à 50 mg/12,5 mg, une fois par jour. Chez les patients qui ne répondent pas de manière adéquate au traitement par APO-LOSARTAN/HCTZ 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 d'un comprimé APO-LOSARTAN/HCTZ à 100 mg/25 mg, une fois par jour.

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

La posologie devrait être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle. L'effet antihypertenseur 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 unique quotidienne maximale ne devrait pas dépasser 100 mg, car on n'obtient aucun effet antihypertenseur additionnel avec des doses plus élevées.

L'effet antihypertenseur se maintient chez la plupart des patients traités par 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 antihypertenseur 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 unique quotidienne 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, Hypotension](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

**Traitement diurétique concomitant :** Chez les patients qui reçoivent des diurétiques, le traitement par 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'amorce d'un traitement antihypertenseur additionnel. La prise du diurétique devrait, si cela est possible, être interrompue deux ou trois jours avant d'entreprendre un traitement par le losartan afin de réduire les risques d'hypotension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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. Par la suite, on peut adapter la dose selon la réponse de chaque patient.

**Ajustement posologique en cas d'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, APO-LOSARTAN/HCTZ 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 dose fixe telle qu'APO-LOSARTAN/HCTZ est déconseillée chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE](#)

[ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/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, Personnes âgées](#)).

#### 4.4 Administration

Le comprimé APO-LOSARTAN/HCTZ est destiné à l'administration par voie orale.

APO-LOSARTAN/HCTZ 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 SURDOSAGE

Il n'existe pas de données précises en ce qui concerne le traitement d'un surdosage d'APO-LOSARTAN/HCTZ. Le traitement est un traitement symptomatique et d'appoint.

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 les plus fréquemment observés sont ceux causés par la déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation résultant d'une diurèse excessive. Si on a aussi administré des digitaliques, l'hypokaliémie risque d'accentuer les arythmies cardiaques.

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 50 mg/12,5 mg, à 100 mg/12,5 mg, à 100 mg/25 mg	Amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, monohydrate de lactose et stéarate de magnésium.  Les comprimés APO-LOSARTAN/HCTZ à 50 mg/12,5 mg et à 100 mg/25 mg contiennent également : cire de carnauba et laque d'aluminium jaune quinoléine

Chaque comprimé APO-LOSARTAN/HCTZ à 50 mg/12,5 mg est pelliculé, jaune ou jaune pâle, ovale, biconvexe, gravé « APO » d'un côté et « 50 12,5 » de l'autre, et contient 50 mg de losartan potassique et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide comme ingrédients actifs. Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons de 100 comprimés.

Chaque comprimé APO-LOSARTAN/HCTZ à 100mg/12,5 mg est pelliculé, blanc ou blanc cassé, ovale, biconvexe, gravé « APO » d'un côté et « 100 12,5 » de l'autre, et contient 100 mg de losartan potassique et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide comme ingrédients actifs. Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons de 100 comprimés.

Chaque comprimé APO-LOSARTAN/HCTZ à 100 mg/25 mg est pelliculé, jaune ou jaune pâle, ovale, biconvexe, gravé « APO » d'un côté et « 100 25 » de l'autre, et contient 100 mg de losartan potassique et 25 mg d'hydrochlorothiazide comme ingrédients actifs. Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons de 100 comprimés.

Les comprimés APO-LOSARTAN/HCTZ à 50 mg/12,5 mg contiennent 4,24 mg (< 1 mmol) de potassium et les comprimés APO-LOSARTAN/HCTZ à 100 mg/12,5 mg et APO-LOSARTAN/HCTZ 100 mg/25 mg, 8,48 mg (< 1 mmol) de potassium sous forme de losartan potassique.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).



## Cancérogénicité et mutagenèse

### Cancer de la peau autre que le mélanome

Un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC) de la peau] après un traitement par l'hydrochlorothiazide a été signalé dans certaines études épidémiologiques. Le risque peut être plus élevé en cas d'utilisation cumulative accrue (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit](#)). 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. On doit leur recommander d'examiner régulièrement leur peau pour repérer toute nouvelle lésion ou tout changement touchant les lésions existantes, et de signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. 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, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit](#)).

## Effets cardiovasculaires

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 par 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 qu'APO-LOSARTAN/HCTZ, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) en association avec l'aliskirène 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<sup>2</sup>). En conséquence, l'utilisation d'APO-LOSARTAN/HCTZ en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est déconseillée chez ces patients. L'administration concomitante d'un ARA (notamment APO-LOSARTAN/HCTZ) avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine, comme les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est recommandée chez aucun type de patient, car on ne peut exclure la survenue d'effets indésirables.

### **Endocrinologie et métabolisme**

Métabolisme : Chez certains patients, le traitement par des diurétiques thiazidiques peut entraîner une hyperuricémie ou précipiter un accès de goutte.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer les concentrations d'iode protidique sans qu'il y ait de signe de dysfonctionnement thyroïdien.

On a démontré que les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium. Ils peuvent causer une augmentation légère et intermittente du taux de calcium sérique en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie cachée. Il faut interrompre l'administration des diurétiques thiazidiques avant d'effectuer des tests de la fonction parathyroïdienne.

Le traitement par un diurétique thiazidique peut s'accompagner d'élévations des taux de cholestérol, de triglycérides et de glucose.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Comme les données pharmacocinétiques mettent en relief une élévation significative des concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif après l'administration comprimés de 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 présentant des antécédents de cette maladie (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.

### **Systeme immunitaire**

Hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent se produire chez des patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou d'asthme bronchique.

On a signalé la possibilité d'exacerbation ou d'activation du lupus érythémateux disséminé chez des patients traités par l'hydrochlorothiazide.

Des réactions anaphylactiques et un œdème de Quincke (comportant un gonflement du larynx et de la glotte causant une obstruction des voies aériennes ou un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et du pharynx, exigeant dans certains cas de recourir à une intubation ou à une trachéotomie) ont été rarement rapportés chez les patients traités par le losartan. Certains de ces patients avaient déjà présenté un œdème de Quincke avec des inhibiteurs de l'ECA. Des cas de vasculite, y compris un purpura de Schönlein-Henoch, ont rarement été rapportés.

### **Fonction visuelle**

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

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut causer une réaction idiosyncrasique entraînant une myopie aiguë transitoire ou un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes comprennent l'apparition soudaine d'une baisse de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent habituellement dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement. S'il n'est pas traité, le glaucome à angle fermé aigu peut entraîner une perte de la vision permanente.

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 à angle fermé aigu 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 de l'artère rénale sur rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par des médicaments qui inhibent ce système a été associé 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 APO-LOSARTAN/HCTZ) ou d'IECA en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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'aliskirène](#)).

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

Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec prudence.

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

Azotémie : L'hydrochlorothiazide peut précipiter ou aggraver l'azotémie. Ce médicament peut produire un effet cumulatif chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Si une azotémie ou une oligurie surviennent et vont s'intensifiant au cours du traitement d'une maladie rénale évolutive grave, il faut interrompre l'administration du diurétique.

### **Fonction 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 apparaît 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 par APO-LOSARTAN/HCTZ et administrer un traitement approprié si le patient présente une détresse respiratoire aiguë. APO-LOSARTAN/HCTZ ne doit pas être administré aux patients qui ont déjà présenté une détresse respiratoire aiguë à la suite de la prise d'hydrochlorothiazide.

### **Affections de la peau**

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

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) comportent des risques de morbidité et de mortalité fœtales et néonatales lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes. En cas de grossesse, on doit interrompre le plus tôt possible l'administration d'APO-LOSARTAN/HCTZ.

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 associé aux ARA, cette classe thérapeutique pourrait comporter des risques similaires. Les patientes qui planifient une grossesse doivent prendre un traitement antihypertenseur de rechange, dont le profil d'innocuité durant la grossesse a été établi. En cas de grossesse, le traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II doit être interrompu sur-le-champ, et, le cas échéant, un traitement de rechange doit être instauré.

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 associée 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, dont une jaunisse chez le fœtus ou le nouveau-né, une thrombopénie et possiblement d'autres effets indésirables qui sont survenus chez les adultes. Les diurétiques ne préviennent pas l'apparition d'une toxémie durant la grossesse, et aucune donnée satisfaisante ne prouve qu'ils soient utiles dans le traitement de cette affection.

#### Données chez l'animal

Des études chez le rat ont mis en évidence des effets secondaires attribuables au losartan

potassique chez le fœtus et le nouveau-né, 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 Femmes qui allaitent

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

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide 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 comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide a été évaluée chez 2 498 patients présentant une hypertension essentielle. De ces patients, 1 088 ont été traités par comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide en monothérapie dans des études cliniques contrôlées. Dans des études cliniques ouvertes, 926 patients ont été traités par comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide pendant un an ou plus.

Les effets indésirables suivants, susceptibles d'entraîner de graves conséquences, ont rarement été signalés avec comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide dans les études cliniques contrôlées : syncope, hypotension.

Dans les études cliniques contrôlées, 2,4 % des patients traités par comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide 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. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Dans les études cliniques contrôlées menées à double insu, les effets indésirables qui sont survenus chez  $\geq 1\%$  des patients traités par 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 par l'association losartan potassique-hydrochlorothiazide**

	Losartan potassique-hydrochlorothiazide (n = 1 088)	Losartan seul (n = 655)	Hydrochlorothiazide (n = 272)	Placebo (n = 187)
<b>Organisme entier</b>				
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
<b>Appareil cardiovasculaire</b>				
Palpitations	1,6	1,5	1,1	0
<b>Appareil digestif</b>				
Diarrhée	1,6	1,8	0,4	2,1
Nausées	1,5	1,2	0	2,1
<b>Appareil locomoteur</b>				
Dorsalgie	2,9	1,1	0	0,5
<b>Système nerveux/psychiatrie</b>				
Étourdissements	5,8	3,7	3,7	3,2
Céphalées	8,0	10,5	14,0	15,0
<b>Appareil respiratoire</b>				
Bronchite	1,1	1,2	0,4	1,6

	<b>Losartan potassique- hydrochlorot hiazide (n = 1 088)</b>	<b>Losartan seul (n = 655)</b>	<b>Hydrochlorothiazide (n = 272)</b>	<b>Placebo (n = 187)</b>
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
<b>Peau</b>				
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 signalé à une fréquence plus grande chez les patients traités par l'association losartan potassique-hydrochlorothiazide (3,3 %) que chez les patients ayant reçu un placebo (2,1 %).

Hypertension grave (TAD en position assise  $\geq 110$  mm Hg) : Le profil d'effets indésirables signalés chez les patients atteints d'hypertension grave (TAD en position assise  $\geq 110$  mm Hg) ayant reçu l'association losartan-hydrochlorothiazide comme traitement initial était semblable à celui chez les patients traités par 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 par le losartan potassique a été semblable 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 par le losartan potassique seul (n = 2 085; 3,1 %) ou 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 essais 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

Oreille/nez/gorge : acouphène, épistaxis

Gastro-intestinal : constipation

Troubles généraux : malaise

Neurologique : somnolence, vertiges

Peau : éruptions cutanées

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

#### Résultats 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 signalées.

Hyperkaliémie : Dans les études cliniques contrôlées menées avec le losartan en monothérapie et comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide, 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, urée sanguine (USa) : On a constaté une légère augmentation des taux d'urée sanguine (1,0 %) et de créatinine sérique (1,0 %) chez des patients atteints d'hypertension essentielle et traités par comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide. Des augmentations plus marquées ont été également signalées, dans la plupart des cas chez des patients souffrant d'une sténose bilatérale de l'artère rénale (voir [Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

Aucun autre effet indésirable n'a été signalé avec comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide qui n'ait pas déjà été signalé avec le losartan ou l'hydrochlorothiazide administrés séparément.

## 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide après la commercialisation du produit, ou avec chacun des composants du produit pendant les études cliniques ou après leur commercialisation :

**Affections hématologiques et du système lymphatique :** Thrombopénie, anémie, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, agranulocytose.

**Troubles cardiaques :** Palpitations, tachycardie.

**Troubles de l'œil :** Xanthopsie, vision brouillée temporaire.

**Troubles gastro-intestinaux :** Dyspepsie, douleur abdominale, irritation gastrique, crampes, diarrhée, constipation, nausées, vomissements, pancréatite, sialoadénite.

**Troubles généraux et réactions au point d'administration :** Douleur thoracique, œdème/enflure, malaise, fièvre, faiblesse.

**Foie et voies biliaires :** Hépatite, ictère (ictère cholestatique intrahépatique).

**Troubles du système immunitaire :** Des réactions anaphylactiques et un œdème de Quincke (comportant un gonflement du larynx et de la glotte causant une obstruction des voies aériennes ou un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et du pharynx, exigeant dans certains cas de recourir à une intervention thérapeutique) ont été rapportés, quoique rarement, chez des patients traités au moyen du losartan. Certains de ces patients avaient déjà présenté un œdème de Quincke 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 :** Dorsalgie, crampes musculaires, spasmes musculaires, myalgie, arthralgie.

### **Cancer de la peau autre que le mélanome :**

Selon certaines études épidémiologiques, le risque de carcinome spinocellulaire (CSC) et de carcinome basocellulaire (CBC) de la peau serait plus élevé en cas d'utilisation accrue d'hydrochlorothiazide. Les résultats d'une méta-analyse et d'un examen systématique menés par Santé Canada semblent indiquer, avec un important degré d'incertitude, 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 mentaux :** Insomnie, agitation.

**Troubles rénaux et urinaires :** Glycosurie, dysfonction rénale, néphrite interstitielle, insuffisance rénale.

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :** Dysérection/impuissance.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** Les effets suivants, 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, ont été signalés, quoique rarement, après la commercialisation du produit [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction respiratoire](#).

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** Éruption cutanée, prurit, purpura (y compris syndrome de Schönlein-Henoch), nécrolyse épidermique toxique, urticaire, érythrodermie, photosensibilité, lupus érythémateux cutané.

**Troubles vasculaires :** Troubles orthostatiques liés à la dose, angéite nécrosante (vasculite) (vasculite cutanée).

Des cas de douleur et de faiblesse musculaires, de myosite et de rhabdomyolyse ont été signalés 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<sup>2</sup>), l'utilisation concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), dont APO-LOSARTAN/HCTZ, ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec un médicament contenant de l'aliskirène est contre-indiquée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine et Rénal](#)).

#### 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 (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre/dénomination commune	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, triamtère, amiloride), de suppléments potassiques, de succédanés du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique (p. ex. des produits qui contiennent du triméthoprim) peut entraîner une augmentation du taux de potassium sérique.	Comme le losartan diminue la production d'aldostérone, les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments potassiques ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et en procédant à de fréquentes évaluations du taux de potassium sérique lors de l'instauration d'un traitement par le losartan. Les succédanés du sel contenant du potassium et les autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium sérique devraient également être utilisés avec précaution. L'administration

Nom propre/dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			concomitante d'un diurétique thiazidique peut atténuer les effets du losartan sur le taux de potassium sérique.
Alcool, barbituriques ou narcotiques	É	Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.	Éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, en particulier lors de l'instauration du traitement.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques.	Il faut surveiller le taux de potassium sérique.
Antidiabétiques, p. ex. <ul style="list-style-type: none"> <li>• insuline conventionnelle</li> <li>• hypoglycémiant oraux</li> </ul>	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, bêtabloquants, vasodilatateurs,	

Nom propre/dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		inhibiteurs calciques, IECA, ARA et inhibiteurs directs de la rénine).	
Antinéoplasiques, y compris : <ul style="list-style-type: none"> <li>• le cyclophosphamide</li> <li>• le méthotrexate</li> </ul>	É	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accroître leurs effets myélosuppresseurs.	Chez les patients recevant ce type d'association médicamenteuse, l'état hématologique doit faire l'objet d'une étroite surveillance. L'ajustement de la posologie des agents cytotoxiques peut s'avérer nécessaire.
Résines chélatrices des acides biliaires, par exemple : <ul style="list-style-type: none"> <li>• la cholestyramine</li> <li>• le colestipol</li> </ul>	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 chélatrice 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	É	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

Nom propre/dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			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	É	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie cliniquement significative. L'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut accroître l'hyponatrémie.	Il faut surveiller les taux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes, hormone adrénocorticotrope (ACTH) ou glycyrrhizine (un composant de la réglisse)	T	Il peut se produire une intensification de la déplétion en électrolytes, particulièrement une 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

Nom propre/dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			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 <sub>max</sub> . On ne connaît pas l'effet du losartan sur les paramètres pharmacocinétiques des glucosides cardiotoniques à l'état d'équilibre.
Médicaments agissant sur la motilité gastro-intestinale, c'est-à-dire : <ul style="list-style-type: none"> <li>• les agents anticholinergiques, comme l'atropine,</li> <li>• les agents prokinétiques, comme le métoclopramide et la dompéridone</li> </ul>	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 prokinétiques 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'instauration	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



Nom propre/dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		du traitement par le losartan potassique.	l'apport en sel avant le début du traitement par le losartan potassique.
Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'IECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskirène	T	Le recours à une double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'IECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskirène 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 <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> et <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> , <a href="#">Double inhibition du système rénine-angiotensine</a> .
Médicaments qui influent sur le système du cytochrome P450	EC	La rifampine, un inducteur du métabolisme des médicaments, diminue les concentrations du métabolite actif du losartan. Deux inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 chez l'humain ont été étudiés. Le kétoconazole n'a pas influé sur la conversion du losartan en son métabolite actif après l'administration	

Nom propre/dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<p>intraveineuse de losartan, et l'érythromycine n'a pas exercé d'effet significatif sur le plan clinique après l'administration orale de losartan. Le fluconazole, un inhibiteur de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450, a réduit la concentration du métabolite actif. On n'a pas évalué les conséquences pharmacodynamiques de l'administration concomitante du losartan et des inhibiteurs de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450. 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 P450 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</p>	

Nom propre/dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<p>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 P450 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).</p>	
<p>Médicaments contre la goutte, par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'allopurinol</li> <li>• les uricosuriques</li> <li>• les inhibiteurs de la xanthine oxydase</li> </ul>	T, ECR	<p>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</p>	<p>L'ajustement de la posologie des médicaments contre la goutte peut s'avérer nécessaire.</p>

Nom propre/dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		et d'allopurinol peut augmenter la fréquence des 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.	En général, on ne doit pas administrer de lithium avec un diurétique. Les diurétiques réduisent la clairance rénale du lithium et ajoutent un risque élevé de toxicité au lithium.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris : <ul style="list-style-type: none"> <li>• les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2</li> </ul>	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 antihypertenseur des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique et des diurétiques thiazidiques. Par conséquent,	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/dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<p>lorsqu'on administre simultanément APO-LOSARTAN/HCTZ 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 antihypertenseur 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</p>	

Nom propre/dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<p>rénale (p. ex. patients âgés ou présentant une hypovolémie, y compris ceux qui prennent des diurétiques) et qui suivent un traitement par un AINS, y compris un inhibiteur sélectif de la COX-2, l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'un inhibiteur de l'ECA peut entraîner une détérioration plus marquée de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversibles, ont été rapportés. Par conséquent, on doit user de prudence lorsqu'on administre conjointement de tels médicaments dans cette population de patients.</p>	
<p>Amines vasopressives, par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la norépinéphrine</li> </ul>	T	<p>En présence de diurétiques, une diminution de la réponse aux amines vasopressives est possible, mais cela ne justifie pas d'exclure l'emploi de ces</p>	

Nom propre/dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		agents.	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), par exemple : <ul style="list-style-type: none"> <li>• le citalopram</li> <li>• l'escitalopram</li> <li>• la sertraline</li> </ul>	T, É	L'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut accroître l'hyponatrémie.	Il faut surveiller les taux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.
Myéloreaxants de la famille du curare, par exemple : <ul style="list-style-type: none"> <li>• la d-tubocurarine</li> </ul>	É	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réponse à certains myéloreaxants, 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		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 P450 et qui peut entraîner une réduction des concentrations du métabolite actif du losartan et ainsi réduire l'effet thérapeutique comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide. Il faut éviter

de consommer du jus de pamplemousse pendant le traitement par comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide.

### 9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

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

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

APO-LOSARTAN/HCTZ 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<sub>1</sub>) 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<sub>1</sub> présents dans de nombreux tissus, y compris le muscle lisse vasculaire. Un autre récepteur de l'angiotensine II, le sous-type AT<sub>2</sub>, 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<sub>1</sub>, et ils possèdent une affinité beaucoup plus grande (environ 1 000 fois) pour le récepteur AT<sub>1</sub> que pour le récepteur AT<sub>2</sub>. 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<sub>1</sub>, 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<sub>1</sub>.

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



interfère avec le mécanisme de réabsorption des électrolytes dans les tubules rénaux. Il augmente l'excrétion du sodium et du chlorure en quantités à peu près équivalentes. La natriurèse peut être accompagnée d'une certaine perte de potassium et de bicarbonate. Bien que l'hydrochlorothiazide soit principalement un agent salidiurétique, des études *in vitro* ont montré qu'il exerce une action inhibitrice sur l'anhydrase carbonique, action qui semble relativement spécifique au mécanisme tubulaire rénal. Il ne semble pas que sa concentration dans les érythrocytes et dans le cerveau soit suffisante pour influencer 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 en appoint à d'autres antihypertenseurs. L'hydrochlorothiazide n'a aucun effet sur 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 par le losartan.

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

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

Hydrochlorothiazide : Après l'administration par voie orale, l'action diurétique s'est manifestée en l'espace de 2 heures et l'effet maximal, en l'espace de 4 heures environ. L'action diurétique dure entre 6 et 12 heures environ.

Losartan-hydrochlorothiazide : Il a été démontré que les composants comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide ont un effet antihypertenseur additif, se traduisant par une réduction plus marquée de la tension artérielle que lorsque ces deux produits sont administrés séparément.

L'effet antihypertenseur comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide se

maintient pendant une période de 24 heures. Dans les études cliniques qui ont duré au moins un an, l'effet antihypertenseur du médicament a été maintenu avec un traitement prolongé. En dépit d'une réduction significative de la tension artérielle, l'administration comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide 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 sous forme de métabolite actif bien que, chez environ 1 % des sujets, cette conversion ne se 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 plasmatiques maximales du losartan et de son métabolite actif 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 par le tractus gastro-intestinal et sa biodisponibilité orale est d'environ 65 à 75 %. La concentration maximale d'hydrochlorothiazide a été atteinte environ 2 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 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 P450. 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 P450 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 univoquotidiennes.

La clairance plasmatique totale du losartan est d'environ 600 mL/min, dont environ 75 mL/min correspondent à la clairance rénale. La clairance plasmatique totale du métabolite actif est d'environ 50 mL/min, dont environ 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 <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>C, environ 45 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine et 50 % dans les fèces.

### Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est éliminé rapidement par les reins. 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. Une fraction d'au moins 61 % de la dose administrée par voie orale est éliminée sous forme inchangée en l'espace de 24 heures.

## Populations particulières et états pathologiques

- **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 environ 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 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Garder le flacon hermétiquement fermé, à l'abri de la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

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 II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

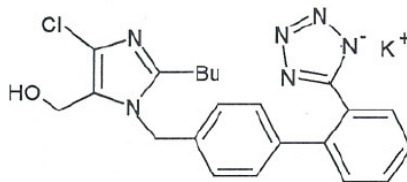
#### Substance pharmaceutique :

Nom propre : losartan potassique

Nom chimique : sel monopotassique de 2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl) [1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-1H-imidazole -5-méthanol

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{22}H_{22}ClKN_6O$  461,01 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le losartan potassique est une poudre cristalline fluide, blanche ou blanc cassé, très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et légèrement soluble dans les solvants organiques courants (p. ex. : acétonitrile et méthyléthylcétone).

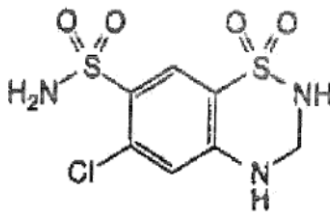
L'oxydation du groupe 5-hydroxy-méthyl du noyau imidazole produit le métabolite actif du losartan.

Nom propre : hydrochlorothiazide

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  297,74 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche ou

blanchâtre, légèrement soluble dans l'eau, mais très soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Hypertension

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

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
<b>P232</b>	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 comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide dans le traitement initial de l'hypertension grave (TAD moyenne en position assise au départ  $\geq$  110 mm Hg, 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 mm Hg 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 mm Hg 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 mm Hg 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 % p/r à 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 % p/r à 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 % p/r à 11,9 %, respectivement,  $p < 0,001$ ; semaine 6 : 36,9 % p/r à 14,1 %, respectivement,  $p < 0,001$ ). L'innocuité et le profil de tolérabilité 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.

## 14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, randomisée, à double insu, à dose unique portant sur APO-LOSARTAN/HCTZ en comprimés à 100 mg/25 mg (APOTEX INC.) et HYZAAR® DS en comprimés à 100 mg/25 mg (Merck Frosst Canada Ltd.) a été menée auprès de 24 sujets masculins asiatiques en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 23 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans les tableaux suivants :

### Résumé des études de biodisponibilité comparative

Losartan (1 x 100 mg de losartan potassique / 25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Substance à l'étude <sup>1</sup>	Substance de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	1 158,24 1 224,30 (37)	1 178,42 1 250,76 (36)	98,3	92,5–104,4
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	1 179,42 1re 244,74 (36)	1 201,03 1 272,71 (36)	98,2	92,5–104,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	782,55 876,85 (57)	744,10 848,05 (59)	105,2	89,7–123,4
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,00 (0,50–2,00)	1,17 (0,67–2,66)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	1,99 (25)	1,98 (21)		



<p>Losartan</p> <p>(1 x 100 mg de losartan potassique / 25 mg d'hydrochlorothiazide)</p> <p>Moyenne géométrique</p> <p>Moyenne arithmétique (% de CV)</p>
<p><sup>1</sup> APO-LOSARTAN/HCTZ (losartan potassique et hydrochlorothiazide) en comprimés à 100 mg/25 mg (APOTEX INC.).</p> <p><sup>2</sup> HYZAAR® DS (losartan potassique et hydrochlorothiazide) en comprimés à 100 mg/25 mg (Merck Frosst Canada Ltd.).</p> <p><sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.</p> <p><sup>4</sup> Exprimée sous forme de moyenne seulement (CV %).</p>

<p>Hydrochlorothiazide</p> <p>(1 x 100 mg de losartan potassique / 25 mg d'hydrochlorothiazide)</p> <p>Moyenne géométrique</p> <p>Moyenne arithmétique (% de CV)</p>				
Paramètre	Substance à l'étude <sup>1</sup>	Substance de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	1 067,30 1 092,05 (24)	1 085,86 1 129,08 (30)	98,3	92,8–104,1
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	1 139,47 1 168,85 (25)	1 156,71 1 205,40 (31)	98,5	93,1–104,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	150,17 153,14 (20)	150,20 155,22 (27)	100,0	92,3–108,3
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	2,33 (1,00–3,00)	2,33 (1,33–4,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	10,01 (14)	9,62 (12)		
<p><sup>1</sup> APO-LOSARTAN/HCTZ (losartan potassique et hydrochlorothiazide) en comprimés à 100 mg/25 mg (APOTEX INC.).</p> <p><sup>2</sup> HYZAAR® DS (losartan potassique et hydrochlorothiazide) en comprimés à 100 mg/25 mg (Merck Frosst Canada Ltd.).</p> <p><sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.</p> <p><sup>4</sup> Exprimée sous forme de moyenne seulement (CV %).</p>				

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### Toxicité aiguë

La DL<sub>50</sub> orale du losartan potassique chez les souris mâles est de 2 248 mg/kg (6 744 mg/m<sup>2</sup>). 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<sup>2</sup>) et de 2 000 mg/kg (11 800 mg/m<sup>2</sup>), respectivement (voir le tableau 6).

**Tableau 6 – Toxicité aiguë Losartan**

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

#### Toxicité chronique

La toxicité du losartan potassique a été évaluée 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. La toxicité de l'association losartan potassique-hydrochlorothiazide a été évaluée 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 CrI:CD (SD) BR)	5 semaines	12 M + 12 F	0, 15, 45, 135	<p><b>Doses moyennes et doses élevées chez les mâles :</b> légère diminution du gain pondéral.</p> <p><b>Doses élevées chez les mâles :</b> légère diminution de la numération érythrocytaire.</p> <p><b>Toutes les doses chez les mâles :</b> réduction du poids cardiaque.</p> <p><b>Groupes à doses élevées :</b> légère augmentation de l'urée sanguine; lésions gastriques en foyer.</p> <p><b>Groupes à doses moyennes et à doses élevées :</b> légère augmentation des chlorures sériques.</p> <p><b>Toutes les doses :</b> légère augmentation de la glycémie.</p>
Rat (Sprague-Dawley CrI:CD (SD) BR)	14 semaines	17 M + 17 F	0, 15, 45, 135	<p><b>Doses moyennes et doses élevées chez les mâles :</b> légère diminution du taux de gain pondéral; augmentation de l'urée sanguine; nette évidence de lésions en foyer de la muqueuse gastrique.</p> <p><b>Doses élevées chez les mâles :</b> légère diminution des paramètres de la numération</p>

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
				<p>érythrocytaire; augmentation du taux de cholestérol; alcalinisation de l'urine.</p> <p><b>Toutes les doses chez les mâles :</b> réduction du poids cardiaque.</p> <p><b>Doses élevées chez les femelles :</b> augmentation de l'urée sanguine.</p> <p><b>Groupes à doses élevées :</b> hausse des taux sériques de sodium, de chlorure ou de potassium.</p>
Rat (Sprague-Dawley CrI:CD (SD) BR)	53 semaines	30 M + 30 F	0, 15, 45, 135	<p><b>Doses élevées chez les mâles :</b> légère diminution des paramètres de la numération érythrocytaire (25<sup>e</sup> semaine); légère hausse du taux sérique de phosphore (25<sup>e</sup> semaine); érosions en foyer de la muqueuse glandulaire de l'estomac (également observées chez un mâle ayant reçu une dose faible).</p> <p><b>Doses moyennes et doses élevées chez les mâles :</b> augmentation de l'urée sanguine; 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).</p>

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
				<p><b>Doses élevées chez les femelles :</b> augmentation de l'urée sanguine; 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).</p> <p><b>Doses moyennes et doses élevées chez les femelles :</b> légère diminution de la consommation d'aliments; légère diminution des paramètres de la numération érythrocytaire (39<sup>e</sup> semaine pour les doses élevées, 39<sup>e</sup> et 51<sup>e</sup> semaines pour les doses moyennes).</p> <p><b>Toutes les femelles :</b> diminution des taux sériques de triglycérides.</p> <p><b>Tous les groupes :</b> réduction de la protéinurie; très légère hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires; diminution de la fréquence et de la gravité des néphrites chroniques spontanées.</p> <p><b>Groupes à doses moyennes et à doses élevées :</b> salivation après l'administration de la dose (11<sup>e</sup> et 20<sup>e</sup> semaines).</p> <p><b>Groupes à doses élevées :</b> diminution du gain pondéral.</p>
Chien (Beagle)	5 semaines	4 M + 4 F	0, 15, 45, 135	<b>Tous les groupes :</b> troubles gastro-intestinaux

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
				<p>(vomissements, selles anormales, recherche positive de sang occulte dans les fèces).</p> <p>Aucune mortalité, aucune modification dans le poids corporel, la consommation d'aliments, les analyses d'urine, la biochimie du sang ou les paramètres hématologiques n'ont été reliées au traitement. Aucune observation post-mortem n'a été reliée au traitement.</p>
Chien (Beagle)	14 semaines	5 M + 5 F	0, 5, 25, 125	<p><b>Doses élevées chez les mâles :</b> légère diminution des paramètres de la numération érythrocytaire.</p> <p><b>Groupes à doses élevées :</b> signes de toxicité gastro-intestinale (vomissements, couleur et consistance anormales des selles, sang occulte dans les fèces); légère diminution du poids cardiaque.</p> <p><b>Groupes à doses moyennes :</b> ptyalisme et vomissements.</p> <p>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 macroscopique et microscopique post-mortem.</p>

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
Chien (Beagle)	53 semaines	8 M + 8 F	0, 5, 25, 125	<p><b>Groupes à doses élevées :</b> ptyalisme avant ou après l'administration de la dose; vomissements occasionnels et changements de couleur et de consistance des selles.</p> <p><b>Groupes à doses moyennes et à doses élevées :</b> augmentations sporadiques et isolées de l'ALT sérique.</p> <p>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.</p>
Singe (Rhésus [Macaca mulatta])	14 semaines	4 M + 4 F	0, 20, 100, 300	<p><b>Groupes à doses élevées :</b> légère diminution des paramètres érythrocytaires (8<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup> semaines); légère baisse de l'urée sanguine (11<sup>e</sup> semaine); augmentation des taux d'angiotensine II (24 heures après l'administration de la dose); selles goudroneuses et petites lésions en foyer, déprimées et rouges, dans l'estomac ou l'intestin grêle (à l'autopsie).</p> <p>Aucune modification reliée au traitement dans les signes physiques, la mortalité, la consommation d'aliments, le</p>

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
				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/HC TZ.	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 <sup>†</sup> dans la circulation générale.



Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
Chien	27 semaines	4 M + 4 F	0 et 135 losartan; 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 <sup>†</sup> 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	<b>Doses élevées chez les mâles :</b> légère diminution de la numération érythrocytaire et de l'hématocrite.  Aucun décès ou signe clinique reliés au traitement; aucune modification reliée au traitement dans le gain pondéral, la consommation d'aliments, les résultats des

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
				examens ophtalmologiques, la biochimie du sang ou les analyses d'urine.
Rat (Sprague-Dawley CrI:CD [SD] BR)	15 jours	15 M + 15 F	0, 1, 5, 10 <sup>†</sup>	<p><b>Doses moyennes et doses élevées chez les mâles</b> : légère diminution du poids corporel.</p> <p><b>Tous les groupes</b> : légère réduction du poids cardiaque; légère diminution du poids corporel moyen final.</p> <p>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.</p>
Chien (Beagle)	17 jours	4 M + 4 F	0, 0,92, 4,59, 9,17	Aucun décès, aucun signe clinique et aucun changement reliés 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. Aucune modification majeure aux examens microscopiques.
Chien (Beagle)	15 jours	4 M + 4 F	0, 1, 5, 10 <sup>†</sup>	Aucun décès, aucun signe clinique et aucun changement relié au traitement dans le gain

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Effets
				<p>pondéral, la consommation d'aliments, les résultats ophtalmologiques, électrocardiographiques, hématologiques, biochimiques ou urinaires.</p> <p>Aucune modification reliée au traitement dans le poids des organes. Aucune modification majeure aux examens microscopiques.</p>

† 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 : D'après les données expérimentales disponibles, les signes de l'activité cancérogène de l'hydrochlorothiazide se sont révélés incohérents chez les rats et les souris. En effet, on a observé des données probantes contradictoires liées à des cas d'adénome hépatique chez les souris mâles à la dose la plus élevée. De plus, des cas de phéochromocytome surrénalien ont été signalés lors d'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 cancérogène 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<sup>2</sup>). 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 de tests *in vitro* et *in vivo*. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus *in vitro*, toutes les études *in vivo* ont donné lieu à des résultats négatifs. L'hydrochlorothiazide a favorisé la formation de dimères de pyrimidine induite par les rayons UVA *in vitro* et dans la peau des souris après 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.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

Losartan : Dans les études, la fertilité et la capacité de reproduction 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 de reproduction 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 potassique et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Toutefois, chez les rates, l'administration conjointe de losartan potassique 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 ci-dessus).

### Tératologie

Losartan : Dans les études chez les rats, le losartan potassique a entraîné des réactions défavorables chez le fœtus et le nouveau-né. Ces réactions sont, entre autres, une réduction du poids corporel, la mort et une toxicité rénale. Une analyse pharmacocinétique portant sur du plasma fœtal a mis en évidence des concentrations significatives du losartan et de son métabolite actif E-3174 (L-158,641) au 20<sup>e</sup> jour de la gestation alors qu'elles étaient négligeables au 15<sup>e</sup> jour de la gestation. 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 F1 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.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. Monographie d'HYZAAR® comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide, 50 mg/12,5 mg et à 100 mg/12,5 mg et HYZAAR® DS comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide, 100 mg/25 mg numéro de contrôle de la présentation 265018, Organon Canada Inc., (02 novembre 2022)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### Pr APO-LOSARTAN/HCTZ

#### Comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-LOSARTAN/HCTZ** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ces médicaments. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-LOSARTAN/HCTZ**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- APO-LOSARTAN/HCTZ ne doivent pas être pris pendant la grossesse. La prise d'APO-LOSARTAN/HCTZ 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 APO-LOSARTAN/HCTZ, cessez la prise du médicament et communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible.

#### Pourquoi APO-LOSARTAN/HCTZ sont-ils utilisés?

APO-LOSARTAN/HCTZ sont utilisés adultes pour réduire la tension artérielle.

#### Comment APO-LOSARTAN/HCTZ agissent-ils?

APO-LOSARTAN/HCTZ sont des combinaisons de deux médicaments, 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 APO-LOSARTAN/HCTZ régulièrement, même si vous vous sentez bien.

#### Quels sont les ingrédients dans APO-LOSARTAN/HCTZ?

Ingrédients médicinaux : losartan potassique et hydrochlorothiazide

Ingrédients non médicinaux : Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, monohydrate de lactose et stéarate de magnésium. Les comprimés APO-LOSARTAN/HCTZ à 50 mg/12,5 mg et à 100 mg/25 mg contiennent également : cire de carnauba et laque d'aluminium jaune quinoléine

Bien qu'APO-LOSARTAN/HCTZ contiennent une très faible quantité de potassium, ils ne peuvent remplacer les suppléments potassiques. Si votre médecin vous a prescrit des suppléments potassiques, continuez à les prendre comme avant.

**APO-LOSARTAN/HCTZ sont disponibles sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés; 50 mg / 12,5 mg et de 100 mg / 12,5 mg et 100 mg / 25 mg.

**Ne prenez pas APO-LOSARTAN/HCTZ si :**

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

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-LOSARTAN/HCTZ, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous 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 APO-LOSARTAN/HCTZ. Si c'est le cas, cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin.

#### **Autres mises en garde à connaître :**

**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 APO-LOSARTAN/HCTZ.

**Risque de cancer de la peau :** APO-LOSARTAN/HCTZ 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 APO-LOSARTAN/HCTZ depuis plusieurs années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée.

Pendant que vous prenez APO-LOSARTAN/HCTZ :

- 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 APO-LOSARTAN/HCTZ peut entraîner des troubles oculaires d'apparition subite :

- **Épanchement choroidien :** 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 APO-LOSARTAN/HCTZ et obtenez de l'aide médicale immédiatement. Ces troubles oculaires sont liés à APO-LOSARTAN/HCTZ, 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 APO-LOSARTAN/HCTZ, 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 APO-LOSARTAN/HCTZ. 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 les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

#### Interactions médicamenteuses graves

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

**Les produits qui suivent pourraient également être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-LOSARTAN/HCTZ :**

- 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 APO-LOSARTAN/HCTZ);
- 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;
- Myéloreaxants 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 foies 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 triméthoprim).

#### **Comment prendre APO-LOSARTAN/HCTZ :**

- Prenez APO-LOSARTAN/HCTZ comme ils sont prescrits.
- Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure tous les jours.
- APO-LOSARTAN/HCTZ 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 APO-LOSARTAN/HCTZ 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 d'un comprimé d'APO-LOSARTAN/HCTZ, une fois par jour.

La dose maximale est de un comprimé d'APO-LOSARTAN/HCTZ à 100 mg/25 mg, une fois par jour.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-LOSARTAN/HCTZ, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, 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.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-LOSARTAN/HCTZ?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-LOSARTAN/HCTZ. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires 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.

APO-LOSARTAN/HCTZ peuvent modifier les résultats des tests sanguins de façon anormale. Votre médecin décidera du moment où effectuer les analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
Douleur thoracique		√	
<b>Œdème</b> : enflure des mains ou des chevilles	√		
<b>Déséquilibre électrolytique</b> : confusion, somnolence, malaise général, pouls irrégulier, manque d'énergie, douleur ou crampes musculaires, spasmes musculaires, faiblesse musculaire.		√	
<b>Goutte</b> : articulations rouges, sensibles, chaudes et enflées, fièvre, sensation générale de malaise, rythme cardiaque élevé.		√	
<b>Troubles rénaux</b> : changement dans la fréquence d'urination, fatigue, nausées, enflure des extrémités, vomissements.		√	
<b>Cancer de la peau autre que le mélanome</b> : 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		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
taches cancéreuses sont généralement plates et écailleuses.			
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Réaction allergique</b> : difficulté à respirer ou à avaler, urticaire, éruptions cutanées et enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			√
<b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, essoufflement, faiblesse.		√	
<b>Taux de sucre élevé dans le sang</b> : besoins fréquents d'uriner, soif, faim, présence de sucre dans l'urine.		√	
<b>Problèmes au foie</b> : douleur abdominale, urines foncées, nausées, perte d'appétit, vomissements, jaunissement de la peau et du blanc des yeux.			√
<b>Faible tension artérielle</b> : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère pouvant survenir en se levant d'une position couchée ou assise.			√
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : douleur abdominale persistante et s'aggravant en position couchée, nausées, vomissements.			√
<b>Tachycardie</b> : Fréquence cardiaque accélérée ou irrégulière.	√		
<b>RARE</b>			
<b>Faible nombre de globules blancs</b> : douleurs, fatigue, fièvre, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe, infections, douleurs.		√	
<b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation des muscles endommagés) : urine foncée/brune, douleurs musculaires inexplicables, sensibilité ou faiblesse musculaire.		√	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Détresse respiratoire aiguë</b> (inflammation du tissu des poumons ou excès de liquide dans les poumons) : essoufflement grave ou graves difficultés à respirer, fièvre, faiblesse, confusion.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Faible nombre de plaquettes</b> : ecchymoses (bleus), saignements, fatigue, faiblesse, petits points rouges ou violets sous la peau.		√	
<b>Troubles oculaires</b> : – <b>Myopie</b> : perte de la vision de loin ou vision brouillée d'apparition subite – <b>Glaucome</b> : pression accrue dans les yeux, douleur oculaire, baisse de la vision – <b>Épanchement choroïdien</b> (accumulation de liquide dans l'œil) : tache noire, douleur à l'œil, vision brouillée.			√
<b>Épidermolyse bulleuse toxique</b> (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'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur

ou

- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

**Entreposage :**

- Gardez APO-LOSARTAN/HCTZ à température ambiante (15 °c à 30 °c) dans un flacon hermétiquement fermé, à l'abri de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet d'APO-LOSARTAN/HCTZ :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario), M9L 1T9.

Dernière révision : 10 février 2023