

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-LOSARTAN/HCTZ

comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide

Comprimés, 50 mg/12,5 mg, 100 mg/12,5 mg, 100 mg/25 mg, pour la voie orale

Norme de Teva

Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et diurétique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 25 janvier 2012

Date de révision :
Le 6 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270251

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle	05/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire	05/2023

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Cas particuliers	14
7.1.1 Grossesse	14
7.1.2 Allaitement	15
7.1.3 Enfants	15
7.1.4 Personnes âgées	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	15
8.1 Aperçu des effets indésirables	15
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	16
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	18
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	18
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.1 Interactions médicamenteuses graves	21

9.4	Interactions médicament-médicament	21
9.5	Interactions médicament-aliments	29
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales	29
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	29
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
10.1	Mode d'action.....	29
10.2	Pharmacodynamie.....	30
10.3	Pharmacocinétique.....	31
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	33
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	34
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	35
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	35
14	ESSAIS CLINIQUES.....	36
14.1	Essais cliniques par indication.....	36
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	38
15	MICROBIOLOGIE.....	41
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	41
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	54
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	55

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Hypertension :

TEVA-LOSARTAN/HCTZ (losartan potassique et hydrochlorothiazide) est indiqué pour :

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

TEVA-LOSARTAN/HCTZ n'est pas indiqué comme traitement initial de l'hypertension essentielle, sauf chez les patients qui présentent une hypertension essentielle grave (TAD en position assise^[L]_{SEP} ≥ 110 mmHg) pour qui les bienfaits d'une réduction rapide de la tension artérielle surpassent le risque associé à l'instauration d'un traitement d'association (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 14 ESSAIS CLINIQUES*).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

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

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Compte tenu de la présence d'hydrochlorothiazide dans la préparation, TEVA-LOSARTAN/HCTZ est également contre-indiqué chez les patients souffrant d'anurie, ainsi que chez les patients hypersensibles aux autres sulfamides.
- Chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, ainsi que chez ceux présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²), l'utilisation concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), y compris TEVA-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, Inhibition double du système rénine-angiotensine et Fonction rénale](#), [et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine par des ARA, des IECA ou des médicaments renfermant de l'aliskirène](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation de bloqueurs des récepteurs AT₁ de l'angiotensine (BRA) durant la grossesse peut entraîner des lésions fœtales, voire causer la mort du fœtus. Par conséquent, en cas de grossesse, l'administration de TEVA-LOSARTAN/HCTZ doit être interrompue le plus tôt possible ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La posologie doit être ajustée en fonction des besoins de chaque patient.
- L'association médicamenteuse fixe n'est pas recommandée pour amorcer un traitement, sauf dans les cas d'hypertension grave.
- La dose de TEVA-LOSARTAN/HCTZ doit être déterminée par l'évaluation de la dose nécessaire de chacun des deux agents.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

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

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

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

La posologie doit 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 va de 50 mg à 100 mg, une fois par jour. L'administration de doses plus élevées n'entraînant aucun effet additionnel, la dose quotidienne ne devrait pas dépasser 100 mg.

L'effet antihypertenseur du losartan potassique se maintient chez la plupart des patients prenant 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 tout juste avant l'administration du médicament, afin de vérifier si les chiffres tensionnels se maintiennent à une valeur satisfaisante durant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, il faut envisager soit de diviser la dose quotidienne totale en deux prises quotidiennes, soit d'augmenter la dose. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée de façon adéquate avec le losartan seul, on peut ajouter un diurétique (autre qu'un diurétique d'épargne potassique).

Chez les patients qui présentent une hypovolémie, il est recommandé d'utiliser une dose de départ de 25 mg, une fois par jour ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire – Hypotension et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Traitement diurétique concomitant : Étant donné que les patients recevant des diurétiques peuvent présenter une déplétion volumique et être, par le fait même, davantage prédisposés à l'hypotension après l'amorce d'un traitement antihypertenseur additionnel, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on commence le traitement par le losartan. Lorsque cela est possible, il faut cesser l'administration de tout diurétique deux ou trois jours avant le début du traitement par le losartan, afin de réduire le risque d'hypotension ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire – Hypotension et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Diurétiques](#)). Si l'état du patient ne le permet pas, on doit administrer le losartan avec prudence et surveiller la tension artérielle de près. Par la suite, on ajustera la posologie selon la réponse du patient.

Ajustement posologique chez les insuffisants rénaux : En général, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie initiale chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, y compris ceux qui sont sous 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, TEVA-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 teneurs fixes telle que TEVA-LOSARTAN/HCTZ est déconseillée chez ces patients ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique – Insuffisance hépatique](#)).

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez la plupart des patients âgés. On recommande toutefois d'être prudent 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 et 7.1.4 Personnes âgées](#)).

4.4 Administration

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

TEVA-LOSARTAN/HCTZ peut être pris avec ou sans aliments, mais de préférence de la même façon et environ la même heure chaque jour.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli, ne pas prendre de dose supplémentaire. Poursuivre le traitement selon l'horaire habituel.

5 SURDOSAGE

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

Losartan : Il existe peu de données concernant le surdosage de losartan potassique chez l'être humain. Les manifestations les plus probables d'un surdosage devraient être l'hypotension et la tachycardie.

En cas d'hypotension symptomatique, administrer un traitement de soutien approprié.

Ni le losartan, ni le métabolite actif ne sont éliminés par hémodialyse.

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

On ignore quelle quantité d'hydrochlorothiazide est éliminée par hémodialyse.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 50 mg/12,5 mg	Les comprimés TEVA-LOSARTAN/HCTZ à 50 mg/12,5 mg renferment les ingrédients non médicinaux suivants : amidon pré-gélifié, cellulose microcristalline, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.
	Comprimé à 100 mg/12,5 mg et comprimé à 100 mg/25 mg	Les comprimés TEVA-LOSARTAN/HCTZ à 100 mg/12,5 mg et à 100 mg/25 mg renferment les ingrédients non médicinaux suivants : alcool polyvinylique – partiellement hydrogéné, amidon pré-gélifié, cellulose microcristalline, dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, macrogol 3350, oxyde de fer jaune (E172), stéarate de magnésium et talc.

Description

Le comprimé TEVA-LOSARTAN/HCTZ à 50 mg/12,5 mg est jaune, en forme de larme et enrobé d'une pellicule. Il porte l'inscription « rph » d'un côté, et « L92 » de l'autre. Il renferme 50 mg de losartan potassique et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, les ingrédients actifs. Offert en flacons de 30 comprimés.

Le comprimé TEVA-LOSARTAN/HCTZ à 100 mg/12,5 mg est blanc, ovale, biconvexe et enrobé d'une pellicule. Il porte l'inscription « LH » d'un côté et est lisse de l'autre côté. Il renferme 100 mg de losartan potassique et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, les ingrédients actifs. Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Le comprimé TEVA-LOSARTAN/HCTZ à 100 mg/25 mg est jaune, ovale, biconvexe et enrobé d'une pellicule. Il porte l'inscription « 100 » d'un côté et est lisse de l'autre côté. Il renferme 100 mg de losartan potassique et 25 mg d'hydrochlorothiazide, les ingrédients actifs. Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer de la peau autre que le mélanome

Un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC) de la peau] suite à un traitement avec l'hydrochlorothiazide a été rapporté dans certaines études épidémiologiques. Le risque pourrait être supérieur après une utilisation cumulée prolongée (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables 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, Carcinogénicité – Hydrochlorothiazide*).

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

Un traitement autre que l'hydrochlorothiazide peut être envisagé chez les patients qui présentent un risque particulièrement élevé de CPAM (p. ex., peau claire, antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur concomitant) (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit*).

Appareil cardiovasculaire

Hypotension : Une hypotension symptomatique est parfois survenue après l'administration du losartan, dans certains cas après la première dose. Ce trouble est plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à la dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements. Chez ces patients, à cause du 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 : Étant donné que la diminution de la postcharge consécutive à l'administration de vasodilatateurs est moins prononcée chez les patients qui souffrent de

sténose aortique, on peut craindre, sur le plan théorique, que l'irrigation coronarienne de ces patients soit plus faible.

Inhibition double du système rénine-angiotensine : Il a été démontré que l'administration concomitante d'ARA, tels que l'association losartan potassique et hydrochlorothiazide, ou d'IECA et d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ou présentant une insuffisance rénale modérée à grave (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation de TEVA-LOSARTAN/HCTZ en association avec des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients. De plus, l'administration concomitante d'un ARA, y compris TEVA-LOSARTAN/HCTZ, et d'autres agents inhibant le système rénine-angiotensine, tels que les IECA ou les médicaments renfermant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée pour les autres patients, car le risque d'effets indésirables ne peut être écarté.

Systeme endocrinien/métabolisme

Métabolisme : L'administration de thiazides peut entraîner une hyperuricémie ou précipiter une crise de goutte aiguë chez certains patients.

Les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une baisse des concentrations sériques d'iode lié aux protéines sans qu'il y ait de signes de dysfonctionnement thyroïdien.

On a signalé que les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut favoriser l'hypomagnésémie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium, ce qui peut entraîner une légère élévation intermittente des concentrations sériques de calcium en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée évoque la possibilité d'une hyperparathyroïdie. Il faut interrompre l'administration des diurétiques thiazidiques avant d'effectuer des épreuves de la fonction des parathyroïdes.

Le traitement par un diurétique thiazidique peut s'accompagner d'une hausse de la glycémie ainsi que des taux de cholestérol et de triglycérides.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique : Comme les données pharmacocinétiques montrent une élévation significative des concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif après l'administration de 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.

Système immunitaire

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

On a signalé que les diurétiques thiazidiques peuvent entraîner une exacerbation ou une activation du lupus érythémateux aigu disséminé.

Des patients traités au moyen du losartan ont rarement rapporté des réactions anaphylactiques et un œdème angioneurotique (y compris un gonflement du larynx et de la glotte entraînant une obstruction des voies respiratoires, ou un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou du pharynx nécessitant une intubation ou une trachéotomie dans certains cas); certains de ces patients avaient déjà présenté un œdème de Quincke lié à la prise d'IECA. Des cas de vascularite, y compris le syndrome de Schönlein-Henoch, ont rarement été rapportés.

Fonction visuelle

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

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncrasique et entraîner un épanchement choroïdien, une myopie aiguë passagère ou un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes comprennent une diminution de l'acuité visuelle, une vision brouillée ou une douleur oculaire d'apparition subite se manifestant généralement dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement. S'il n'est pas traité, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vue.

Le traitement principal consiste à interrompre l'administration d'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical immédiat pourrait s'avérer nécessaire si l'on ne parvient pas à maîtriser la pression intraoculaire. Les facteurs de risque de glaucome à angle fermé aigu peuvent comprendre des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Fonction rénale

Insuffisance rénale : Des modifications de la fonction rénale ont été signalées chez les personnes vulnérables à la suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. 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 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 TEVA-LOSARTAN/HCTZ – ou d'IECA en association avec des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²) ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine par des ARA, des IECA ou des médicaments renfermant 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 de la présence d'hydrochlorothiazide dans la préparation, TEVA-LOSARTAN/HCTZ n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min).

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

Appareil respiratoire

Détresse respiratoire aiguë : De très rares cas de détresse respiratoire aiguë grave, dont la pneumopathie inflammatoire et l'œdème pulmonaire, ont été signalés par suite de l'administration d'hydrochlorothiazide. Dans de tels cas, l'œdème pulmonaire survient généralement après quelques minutes ou quelques heures et, au début de la réaction, on peut observer des symptômes tels que dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. En cas de détresse respiratoire aiguë, interrompre l'administration de TEVA-LOSARTAN/HCTZ et entreprendre un traitement approprié. TEVA-LOSARTAN/HCTZ ne doit pas être administré aux patients qui ont des antécédents de détresse respiratoire aiguë consécutive à la prise d'hydrochlorothiazide.

Peau

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

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone comportent un risque de morbidité et de mortalité fœtales ou néonatales, s'ils sont employés pendant la grossesse. L'administration de TEVA-LOSARTAN/HCTZ doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation de la grossesse.

L'utilisation d'un ARA n'est pas recommandée durant la grossesse. Bien que les données épidémiologiques concernant le risque d'effets tératogènes consécutif à l'exposition aux IECA (une autre classe d'agents thérapeutiques qui interfèrent avec le système rénine-angiotensine-aldostérone) durant le premier trimestre de la grossesse ne soient pas concluantes, on ne peut exclure la possibilité d'une légère augmentation du risque. Compte tenu des données dont on dispose actuellement sur le risque associé aux ARA, il se peut qu'il existe un risque semblable avec cette classe de médicament. Par conséquent, les patientes qui envisagent une grossesse devraient prendre un antihypertenseur de rechange dont le profil d'innocuité durant la grossesse a été établi. En cas de grossesse pendant le traitement, on doit interrompre immédiatement la prise d'antagonistes de l'angiotensine II et, au besoin, commencer un traitement de rechange.

D'après nos connaissances, l'utilisation d'un ARA durant le deuxième ou le troisième trimestres de la grossesse entraîne des effets toxiques chez le fœtus humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne), ainsi que chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

On devrait surveiller de près les signes d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie chez les nourrissons ayant été exposés *in utero* à un ARA. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une irrigation rénale adéquates. Une exsanguino-transfusion peut s'avérer nécessaire pour faire céder l'hypotension ou pour compenser une fonction rénale altérée, cependant, les quelques fois où ces interventions ont été utilisées, les bienfaits cliniques n'ont pas été particulièrement importants. Ni le losartan, ni le métabolite actif ne sont éliminés par hémodialyse.

Les diurétiques thiazidiques traversent le placenta et sont décelables dans le sang du cordon ombilical. L'utilisation courante de diurétiques chez les femmes enceintes mais par ailleurs en bonne santé n'est pas recommandée, car cela expose la mère et le fœtus à des risques inutiles, incluant la jaunisse chez le fœtus ou le nouveau-né, la thrombocytopenie et même d'autres réactions indésirables qui sont survenues chez les adultes. Les diurétiques ne préviennent pas la

toxémie gravidique et aucune donnée satisfaisante ne prouve qu'ils sont 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 liées à une exposition au médicament à la fin de la gestation ou au cours de l'allaitement.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le losartan et son métabolite actif sont excrétés dans le lait maternel, mais on en a décelé d'importants taux dans le lait de rates allaitantes. Les diurétiques thiazidiques se retrouvent dans le lait maternel humain. Étant donné que plusieurs médicaments se retrouvent dans le lait maternel et qu'ils peuvent nuire au nourrisson, le médecin doit décider s'il vaut mieux interrompre l'administration du médicament ou, compte tenu de l'importance du traitement pour la mère, arrêter l'allaitement.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'association losartan potassique et 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 de l'association losartan potassique et hydrochlorothiazide a été évaluée chez 2498 patients présentant une hypertension essentielle. Parmi ces patients, 1088 ont reçu l'association losartan potassique et hydrochlorothiazide en monothérapie dans des essais

cliniques contrôlés. Dans des études cliniques menées au su, 926 patients ont été traités par l'association losartan potassique et hydrochlorothiazide pendant un an ou plus.

Dans de rares cas, les effets indésirables potentiellement graves suivants ont été signalés dans les études cliniques contrôlées avec l'association losartan potassique et hydrochlorothiazide : syncope, hypotension.

Dans les études cliniques contrôlées, 2,4 % des patients traités par l'association losartan potassique et 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 essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Dans ces essais cliniques contrôlés menés à double insu, les effets indésirables qui sont survenus chez ≥ 1 % des patients traités par l'association losartan potassique et hydrochlorothiazide, indépendamment de la relation avec le médicament, ont été les suivants :

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

	Losartan potassique et hydrochlorothiazide (n = 1088)	Losartan seul (n = 655)	Hydrochlorothiazide (n = 272)	Placebo (n = 187)
Organisme entier				
Douleur abdominale	1,3	0,9	1,8	1,1
Asthénie/fatigue	3,1	2,9	5,1	3,7
Œdème/enflure	1,2	0,6	2,9	1,6
Appareil cardiovasculaire				
Palpitations	1,6	1,5	1,1	0
Appareil digestif				
Diarrhée	1,6	1,8	0,4	2,1
Nausées	1,5	1,2	0	2,1
Appareil				

	Losartan potassique et hydrochlorothiazide (n = 1088)	Losartan seul (n = 655)	Hydrochlorothiazide (n = 272)	Placebo (n = 187)
locomoteur Douleur dorsale	2,9	1,1	0	0,5
Système nerveux/troubles psychiatriques Étourdissements Céphalées	5,8 8,0	3,7 10,5	3,7 14,0	3,2 15,0
Appareil respiratoire Bronchite Toux Grippe Pharyngite Sinusite Infection des voies respiratoires supérieures	1,1 2,2 1,2 1,2 1,0 5,8	1,2 2,1 0,2 0,8 0,9 4,6	0,4 1,1 0,7 1,8 2,2 5,5	1,6 2,1 0,5 1,6 0,5 4,8
Peau Éruptions cutanées	1,3	0,5	1,5	0,5

Dans ces essais cliniques contrôlés sur l'hypertension essentielle, les étourdissements ont constitué le seul effet indésirable médicamenteux de fréquence > 1 % signalé plus souvent chez les patients traités par le losartan potassique/hydrochlorothiazide (3,3 %) que chez les patients ayant reçu un placebo (2,1 %).

Hypertension grave (TAD en position assise \geq 110 mmHg) : Le profil d'effets indésirables rapportés chez les patients atteints d'hypertension grave (TAD en position assise \geq 110 mmHg) 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 avec le losartan potassique a été similaire à celle observée chez les sujets qui avaient reçu de l'hydrochlorothiazide, et significativement plus faible que celle signalée chez

les patients qui avaient repris un inhibiteur de l'ECA. En outre, les résultats d'une analyse globale de plusieurs essais cliniques menés à double insu chez 4131 patients ont révélé que la fréquence de la toux signalée spontanément par les patients traités par le losartan potassique seul (n = 2085; 3,1 %) ou par 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 IECA (n = 239) a été de 8,8 %.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Dans les essais cliniques contrôlés menés à double insu portant sur le losartan potassique^[1] en monothérapie, les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence inférieure à 1 %, indépendamment de la relation avec le médicament, ont été les suivants :

Troubles cardiovasculaires : troubles orthostatiques
Troubles touchant les oreilles, le nez et la gorge : épistaxis, acouphènes
Troubles gastro-intestinaux : constipation
Troubles généraux : malaise
Troubles neurologiques : somnolence, vertiges
Troubles cutanés : éruptions cutanées

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

Données des essais cliniques

Tests de la fonction hépatique : Dans de rares cas, des élévations des taux d'enzymes hépatiques ou de bilirubine sérique ont été rapportées.

Hyperkaliémie : Dans les essais cliniques contrôlés menés avec le losartan en monothérapie et l'association losartan potassique et 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 en raison d'hyperkaliémie.

Créatinine sérique, azote uréique du sang (BUN) : On a constaté une légère augmentation des taux d'azote uréique du sang (1,0 %) et de créatinine sérique (1,0 %) chez des patients atteints d'hypertension essentielle et traités par l'association losartan potassique et hydrochlorothiazide. Des augmentations plus marquées ont été également rapportées, dans la plupart des cas chez des patients souffrant d'une sténose bilatérale de l'artère rénale ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

On a observé une faible augmentation des taux d'azote uréique du sang 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'azote uréique du sang ou de créatinine sérique.

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

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec l'association losartan potassique et hydrochlorothiazide après la commercialisation du produit, ou avec chacun des composants du produit pendant les essais cliniques ou après leur commercialisation.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : Thrombopénie, anémie, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, agranulocytose.

Troubles cardiaques : Palpitations, tachycardie.

Troubles oculaires : Xanthopsie, vue temporairement brouillée.

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

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

Troubles hépatobiliaires : Hépatite, ictère (ictère cholestatique intrahépatique).

Troubles du système immunitaire : Réactions anaphylactiques, œdème de Quincke^[17] compris une enflure du larynx et de la glotte entraînant une obstruction des voies respiratoires, et/ou une enflure du visage, des lèvres et/ou de la langue et du pharynx nécessitant une intervention thérapeutique dans certains cas) ont été rapportés, quoique rarement, chez des patients traités au moyen du losartan. Certains de ces patients avaient déjà présenté un œdème de Quincke lié à la prise d'IECA.

Analyses de laboratoire : Troubles de la fonction hépatique.

Troubles métaboliques et nutritionnels : Anorexie, hyperglycémie, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique, y compris hyponatrémie et hypokaliémie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Douleur dorsale, crampes musculaires, spasmes musculaires, myalgie, arthralgie.

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

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

Troubles du système nerveux : Dysgueusie, céphalées, migraine, paresthésie.

Troubles psychiatriques : Insomnie, agitation.

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

Troubles reproducteurs et mammaires : Dysfonction érectile/impuissance.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Toux, congestion nasale, pharyngite, trouble des sinus, infection des voies respiratoires supérieures, détresse respiratoire — comprenant pneumopathie inflammatoire et œdème pulmonaire — et syndrome de détresse respiratoire de l'adulte ont été rapportés, quoique rarement, après la commercialisation du produit. De très rares cas de détresse respiratoire aiguë ont également été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Appareil respiratoire](#)).

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Éruption cutanée, prurit, purpura (y compris le syndrome de Schönlein-Henoch), érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, urticaire, érythrodermie, photosensibilité, lupus érythémateux cutané.^{[1][SEP]}

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, ainsi que chez ceux présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²), l'utilisation concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), y compris TEVA-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, Inhibition double du système rénine-angiotensine et Fonction rénale](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments mentionnés dans le tableau suivant proviennent de rapports de cas d'interaction médicamenteuse ou d'études, ou encore d'interactions prévisibles en raison de l'ampleur attendue et de la gravité de l'interaction (c'est-à-dire celles qui sont identifiées comme contre-indiquées).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents qui augmentent le taux de potassium sérique	T	L'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p. ex. la spironolactone, le triamtérène et l'amiloride), de compléments potassiques, de succédanés de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le potassium sérique (p. ex. produits contenant du triméthoprime) peut augmenter le taux de potassium sérique.	Étant donné que le losartan réduit la production d'aldostérone, on ne doit administrer de diurétiques d'épargne potassique ou de compléments de potassium qu'en cas d'hypokaliémie documentée, en surveillant fréquemment la kaliémie dès le début du traitement. Les succédanés du sel renfermant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le potassium sérique

			doivent également être utilisés avec prudence. L'administration concomitante d'un diurétique thiazidique peut atténuer l'effet potentiel du losartan sur le potassium sérique.
Alcool, barbituriques ou narcotiques	E	Potentialisation possible de l'hypotension orthostatique.	Éviter l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques, surtout au début du traitement.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller la concentration sérique de potassium.
Antidiabétiques, par exemple : <ul style="list-style-type: none"> • l'insuline • les hypoglycémiant oraux 	EC	L'hyperglycémie provoquée par les diurétiques thiazidiques peut nuire à la maîtrise de la glycémie. La déplétion du potassium sérique augmente l'intolérance au glucose.	Surveiller la glycémie. Au besoin, administrer un supplément de potassium pour maintenir un taux de potassium sérique adéquat et ajuster la dose des antidiabétiques, si nécessaire.
Antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action des autres antihypertenseurs (p. ex. guanéthidine, méthildopa, bêtabloquants, vasodilatateurs, antagonistes des canaux calciques, IECA, ARA et inhibiteurs directs de la rénine).	
Antinéoplasiques, y compris : <ul style="list-style-type: none"> • le cyclophosphamide • le méthotrexate 	E	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut réduire l'élimination rénale des agents cytotoxiques et en potentialiser les effets myélosuppresseurs.	On doit surveiller étroitement le bilan hématologique des patients recevant cette association. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.
Résines fixatrices des acides biliaires, par	EC	L'absorption de l'hydrochlorothiazide est	Administrer le thiazide 2 à 4 heures avant ou 6

<p>exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la cholestyramine • le colestipol 		<p>réduite en présence de résines anioniques. 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.</p>	<p>heures après les résines fixatrices des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration uniforme. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique, au besoin.</p>
<p>Suppléments de calcium et de vitamine D</p>	E	<p>Les diurétiques thiazidiques réduisent l'élimination rénale du calcium et augmentent la libération de calcium des os.</p>	<p>Surveiller la concentration sérique de calcium, surtout lors de l'administration concomitante de suppléments renfermant de fortes doses de calcium. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose ou de cesser l'administration de suppléments de calcium et/ou de vitamine D.</p>
<p>Carbamazépine</p>	E	<p>La carbamazépine peut causer une hyponatrémie significative sur le plan clinique. L'administration concomitante d'un diurétique thiazidique et de carbamazépine peut accentuer l'hyponatrémie.</p>	<p>Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.</p>
<p>Corticostéroïdes, hormone adrénocorticoïde (ACTH) ou glycyrrhizine (un constituant de la réglisse)</p>	T	<p>Accentuation possible de la déplétion électrolytique, notamment hypokaliémie.</p>	<p>Surveiller la concentration sérique de potassium et ajuster la dose des médicaments au besoin.</p>
<p>Digoxine</p>	EC	<p>Les troubles électrolytiques provoqués par les diurétiques thiazidiques peuvent favoriser la survenue d'arythmies liées à l'effet des dérivés digitaliques.</p>	<p>Dans une étude menée chez 9 volontaires en bonne santé, lorsqu'on a administré par voie orale une dose unique de 0,5 mg de digoxine aux</p>

			<p>sujets ayant reçu du losartan pendant 11 jours, on a constaté que le rapport entre l'aire sous la courbe et la C_{max} observé avec digoxine et celui observé avec le placebo étaient respectivement de 1,06 ($IC_{90\%}$: 0,98-1,14) et de 1,12 ($IC_{90\%}$: 0,97-1,28). On ne connaît pas l'effet du losartan sur les paramètres pharmacocinétiques des glucosides cardiotoniques à l'état d'équilibre.</p>
<p>Médicaments qui ont un effet sur la motilité gastro-intestinale, c'est-à-dire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les agents anticholinergiques, comme l'atropine et; • les agents prokinétiques, comme le métoclopramide et la dompéridone 	EC, T	<p>Les anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison d'une diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les prokinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.</p>	<p>Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose du diurétique thiazidique.</p>
Diurétiques	EC	<p>Une réduction excessive de la tension artérielle peut parfois être observée après le début du traitement par le losartan potassique chez les patients qui prennent des diurétiques, et plus particulièrement chez ceux qui en prennent depuis peu.</p>	<p>On peut réduire le risque d'hypotension symptomatique produite par le losartan potassique en interrompant l'administration du diurétique ou en augmentant l'apport sodé avant de commencer le traitement par le losartan potassique.</p>
Inhibition double du système rénine-	T	L'inhibition double du système rénine-angiotensine	Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES

<p>angiotensine par des ARA, des IECA ou des médicaments renfermant de l'aliskirène</p>		<p>par des ARA, des IECA ou des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car le risque d'effets indésirables ne peut être écarté</p>	<p>EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine.</p>
<p>Médicaments qui influent sur le système de cytochromes P₄₅₀</p>	<p>EC</p>	<p>La rifampicine, un inducteur du métabolisme des médicaments, diminue les concentrations du métabolite actif du losartan. Deux inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ ont été étudiés chez l'humain. Le kétoconazole n'a pas affecté la conversion du losartan en son métabolite actif après l'administration 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 de losartan et d'inhibiteurs de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P₄₅₀.</p> <p>Suite à l'administration d'une dose unique de losartan chez 10 volontaires masculins en</p>	

		<p>bonne santé sous phénobarbital, un inducteur du cytochrome P₄₅₀ dont les concentrations étaient alors à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe du losartan et celle de son métabolite actif, le E-3174, ne valaient plus que 0,80 (IC₉₀ % : 0,72-0,88) et 0,80 (IC₉₀ % : 0,78-0,82) respectivement par rapport aux valeurs initiales.</p> <p>Suite à l'administration d'une dose unique de losartan chez 8 volontaires masculins en bonne santé sous cimétidine, un inhibiteur du cytochrome P₄₅₀ dont les concentrations étaient alors à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe du losartan et celle de son métabolite actif, le E-3174, sont passées à 1,18 (IC₉₀ % : 1,10-1,27) et à 1,00 (IC₉₀ % : 0,92-1,08) respectivement par rapport aux valeurs initiales.</p>	
<p>Médicaments contre la goutte</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'allopurinol • les uricosuriques • les inhibiteurs de la xanthine-oxydase 	T, ECR	<p>L'hyperuricémie associée aux diurétiques thiazidiques peut compliquer la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide.</p> <p>L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.</p>	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des médicaments contre la goutte.
Sels de lithium	EC	Comme c'est le cas avec d'autres médicaments qui éliminent le sodium, il se peut que l'excrétion du	En règle générale, on doit éviter d'administrer du lithium en même temps que des diurétiques car

		lithium soit réduite en présence de losartan. Par conséquent, on doit surveiller attentivement le taux sérique de lithium si l'on administre des sels de lithium et du losartan de façon concomitante.	ces médicaments réduisent la clairance rénale du lithium et sont associés à un risque élevé d'intoxication par le lithium.
<p>Anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris :</p> <ul style="list-style-type: none"> les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 	EC	<p>Chez certains patients, l'administration d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2, peut réduire les effets diurétiques, natriurétiques et hypotensifs des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique et des diurétiques thiazidiques. Par conséquent, lorsqu'on administre simultanément TEVA-LOSARTAN/HCTZ et un anti-inflammatoire non stéroïdien, on doit surveiller étroitement le patient pour déterminer si l'on obtient l'effet diurétique souhaité.</p> <p>Les AINS, y compris l'indométacine et les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-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 IECA peut être atténué par les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la</p>	<p>Si l'administration concomitante est requise, surveiller étroitement la fonction rénale, le taux sérique de potassium et la tension artérielle. L'ajustement de la posologie peut s'avérer nécessaire.</p>

		<p>COX-2.</p> <p>Chez certains patients qui présentent une atteinte de la fonction rénale (p. ex. patients âgés ou présentant une hypovolémie, y compris ceux qui prennent des diurétiques) et qui suivent un traitement par AINS, inhibiteurs sélectifs de la COX-2 compris, l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou d'un IECA 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"> • la norépinéphrine 	T	<p>Une diminution de la réponse aux amines vasopressives peut être observée en présence de diurétiques, mais cette réaction n'est pas suffisamment importante pour exclure l'utilisation de ces agents.</p>	
<p>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le citalopram • l'escitalopram • la sertraline 	T, E	<p>L'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques et peut potentialiser l'hyponatrémie.</p>	<p>Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.</p>
<p>Myéloreaxants de la</p>	E	<p>Les diurétiques thiazidiques</p>	

classe des curares, par exemple : • la d-tubocurarine		peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants tels que les dérivés du curare.	
Topiramate	EC	Hypokaliémie additive. Le diurétique thiazidique peut causer une augmentation de la concentration sérique de topiramate.	Surveiller la concentration sérique de potassium et de topiramate.
Warfarine	T	L'administration de losartan pendant 7 jours n'a pas affecté 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 : ASC = aire sous la courbe; E = étude de cas; EC = essai clinique; ECR = étude de cohorte rétrospective; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliments

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 de TEVA-LOSARTAN/HCTZ. Il faut éviter de consommer du jus de pamplemousse durant le traitement par TEVA-LOSARTAN/HCTZ.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'association losartan potassique et hydrochlorothiazide combine l'action du losartan potassique, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, à celle d'un diurétique, l'hydrochlorothiazide.

Losartan : Le losartan potassique s'oppose aux effets de l'angiotensine II en bloquant les récepteurs de type 1 (AT₁) 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, le 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 AT₁ présents dans de nombreux tissus, y compris le muscle lisse vasculaire. Un autre récepteur de l'angiotensine II, le sous-type AT₂, a été mis en évidence, mais, selon les connaissances actuelles, il ne semble pas intervenir dans l'homéostasie cardiovasculaire. S'ils possèdent une affinité beaucoup plus grande (environ 1000 fois) pour le récepteur AT₁ que pour le récepteur AT₂, ni le losartan, ni son métabolite actif ne possèdent d'activité agoniste sur le récepteur AT₁. 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 AT₁, 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 AT₁.

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

Hydrochlorothiazide : L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un antihypertenseur qui modifie les mécanismes de réabsorption des électrolytes dans les tubes rénaux et augmente de manière à peu près égale l'excrétion du sodium et des ions chlorure. Cette natriurèse peut s'accompagner d'une déplétion de potassium et de bicarbonates. Bien que ce composé soit principalement salurétique, des études *in vitro* ont montré qu'il exerce un effet inhibiteur sur l'anhydrase carbonique, lequel semble spécifique des mécanismes au niveau des tubules rénaux. L'hydrochlorothiazide ne semble pas se concentrer suffisamment dans les érythrocytes et le cerveau pour y perturber l'activité de l'anhydrase carbonique.

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

10.2 Pharmacodynamie

Losartan : Le losartan inhibe l'effet vasopresseur de l'angiotensine II. À une dose de 100 mg, l'inhibition maximale est d'environ 85 %, et l'effet inhibiteur persiste pendant 24 heures à un taux de 25 % à 40 %. La suppression de la rétroaction négative de l'angiotensine II entraîne une

hausse de l'activité rénine plasmatique (2 à 3 fois les valeurs de départ) et une hausse consécutive de la concentration plasmatique d'angiotensine II chez les patients hypertendus.

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

Dans les essais cliniques contrôlés, on n'a constaté aucune modification significative de la fréquence cardiaque chez les patients traités par le losartan.

Il ne semble pas y avoir d'effet rebond lorsque l'administration du losartan est interrompue brusquement.

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

Hydrochlorothiazide : L'effet diurétique commence à se faire sentir 2 heures après l'administration orale et culmine au bout d'environ 4 heures. L'activité diurétique dure environ 6 à 12 heures.

Losartan et hydrochlorothiazide : Les constituants de l'association losartan potassique et hydrochlorothiazide exercent un effet additif sur l'abaissement de la tension artérielle, aussi l'efficacité de l'association médicamenteuse est-elle supérieure à celle de chacune des parties individuelles.

L'effet antihypertenseur de l'association losartan potassique et hydrochlorothiazide dure 24 heures. Lors d'études cliniques d'une durée d'au moins un an, l'effet antihypertenseur s'est maintenu tout au long du traitement. Malgré la baisse marquée de la tension artérielle, l'administration de l'association losartan potassique et hydrochlorothiazide n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la fréquence cardiaque.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption :

Losartan

Après administration orale, le losartan est bien absorbé et sa biodisponibilité dans la circulation générale est d'environ 33 %. Environ 14 % d'une dose de losartan administrée par voie orale est convertie en métabolite actif, mais chez environ 1 % des sujets, cette conversion ne s'effectue pas 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. Bien que les concentrations plasmatiques

maximales du losartan et celles de son métabolite actif soient à peu près égales, l'ASC du métabolite est environ 4 fois plus grande que celle du losartan.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est absorbé rapidement dans le tractus gastro-intestinal; sa biodisponibilité orale est d'environ 65 % à 75 %. Les concentrations plasmatiques de pointe surviennent 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 le placenta mais non la barrière hémato-encéphalique. Il se retrouve dans le lait maternel.

Métabolisme :

Losartan

Le losartan est une substance active qui subit un métabolisme de premier passage important par les enzymes du cytochrome P₄₅₀ après administration par voie orale. Il est converti, en partie, en un 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 de l'acide carboxylique E-3174 (métabolite actif), 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 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 quotidiennes.

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

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est éliminé rapidement par le rein. Sa demi-vie plasmatique, mesurée sur une période d'au moins 24 heures, est de 5,6 à 14,8 heures. Au moins 61 % de la dose orale est éliminée telle quelle dans les 24 heures suivant l'administration.

Populations particulières et états pathologiques

- **Patients atteints d'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 environ 5 fois et 1,7 fois, respectivement, 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 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Comprimés TEVA-LOSARTAN/HCTZ à 100 mg/12,5 mg et à 100 mg/25 mg :
Conserver à la température ambiante (15 °C – 25 °C) et à l'abri de la lumière. Gardez le contenant bien fermé.

Comprimés TEVA-LOSARTAN/HCTZ à 50 mg/12,5 mg :
Flacons : Conserver à la température ambiante (15 °C – 30 °C) et à l'abri de la lumière. Gardez le contenant bien fermé.

Plaquettes alvéolées : Conserver à la température ambiante (15 °C – 30 °C) et à l'abri de la lumière.

12 DIRECTIVES 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 médicamenteuse

Dénominations communes :

Noms chimiques :

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

hydrochlorothiazide

6-Chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

Formules moléculaires :

$C_{22}H_{22}ClKN_6O$

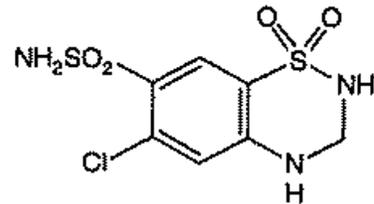
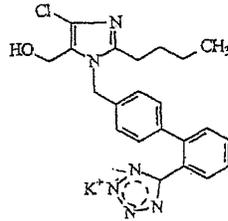
$C_7H_8ClN_3O_4S_2$

Masses moléculaires :

461,01

297,74

Formules de structure :



Propriétés physicochimiques (comprimé à 100 mg/12,5 mg et comprimé à 100 mg/25 mg) :

Le losartan potassique est une poudre cristalline blanche ou presque blanche soluble dans l'eau à la concentration de 400 mg/mL.

L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche à blanc cassé faiblement soluble dans l'eau mais qui se dissout entièrement dans les solutions d'hydroxyde de sodium.

Propriétés physicochimiques (comprimé à 50 mg/12,5 mg) :

Le losartan potassique est une poudre cristalline, fluide, blanche ou presque blanche. Il est très soluble dans l'eau, soluble dans les alcools et légèrement soluble dans les solvants organiques courants comme l'acétonitrile et le méthylacétone.

L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche à blanc cassé faiblement soluble dans l'eau mais qui se dissout entièrement dans les solutions d'hydroxyde de sodium.

Le métabolite actif du losartan résulte de l'oxydation du groupe 5-hydroxyméthyl du noyau imidazole.

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 (min.-max.)	Sexe
P232	Étude clinique multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire, menée auprès de patients atteints d'hypertension grave	Administration orale Groupes de traitement : <u>À la semaine 4</u> : Patients recevant l'association losartan/hydrochlorothiazide à 50 mg/12,5 mg Patients recevant le losartan à 50 mg, dont la dose a été augmentée à 100 mg <u>À la semaine 6</u> : Patients recevant l'association losartan/hydrochlorothiazide à 50 mg/12,5 mg, dont la dose a été augmentée à 100 mg/25 mg Patients recevant le losartan à 50 mg, dont la dose a d'abord été augmentée à 100 mg, puis à 150 mg	585	53 ans (22 à 87 ans)	Hommes : 321 Femmes : 264

L'innocuité et l'efficacité de l'association losartan potassique et hydrochlorothiazide dans le traitement initial de l'hypertension grave (TAD moyenne initiale en position assise \geq 110 mmHg, confirmée à deux moments différents) ont été démontrées dans le cadre d'une étude

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

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

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

Après 4 semaines de traitement, davantage de patients traités au moyen de l'association losartan-hydrochlorothiazide à 50 mg/12,5 mg ont atteint les valeurs cibles de la TAD que de patients ayant reçu le losartan à 50 mg ou à 100 mg en monothérapie (17,6 % c. 9,4 %, respectivement; $p = 0,007$). De même, après 6 semaines de traitement, plus nombreux ont été les patients sous traitement d'association à avoir atteint les valeurs cibles de la TAD que les patients ayant reçu la monothérapie (29,8 % c. 12,5 %, respectivement; $p < 0,001$). De plus, à chacune des mesures, un nombre plus élevé de patients ont atteint les valeurs cibles de la TAS dans le groupe sous traitement d'association que dans le groupe ayant reçu la monothérapie (semaine 4 : 24,5 % c. 11,9 %, respectivement, $p < 0,001$; semaine 6 : 36,9 % c. 14,1 %, respectivement, $p < 0,001$). L'innocuité et la 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 ainsi qu'après 4 et 6 semaines de traitement.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de losartan potassique et hydrochlorothiazide à 100 mg/25 mg – TEVA-LOSARTAN/HCTZ (Teva Canada Ltée) et HYZAAR® DS (Merck Frosst Canada Ltée) – mesurés dans une étude de biodisponibilité comparative croisée à deux facteurs, menée à l'insu chez 24 adultes (23 hommes et 1 femme) en bonne santé non-fumeurs ayant, après répartition aléatoire, reçu à jeun une dose unique des composés.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Losartan (1 × 100 mg de losartan potassique/25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	774,27 820,91 (37)	775,00 831,12 (40)	99,9	93,84 à 106,4
ASC _I (ng•h/mL)	780,85 827,33 (37)	782,49 838,49 (40)	99,8	93,79 à 106,2
C _{max} (ng/mL)	494,58 570,29 (62)	467,88 541,75 (56)	105,7	89,86 à 124,3
t _{max} ³ (h)	1,09 (48)	1,18 (32)		
t _{½él} ³ (h)	2,84 (16)	2,86 (18)		

¹ Comprimés TEVA-LOSARTAN/HCTZ (losartan potassique et hydrochlorothiazide) à 100 mg/25 mg (Teva Canada Ltée).

² Comprimés HYZAAR® DS (losartan potassique et hydrochlorothiazide) à 100 mg/25 mg (Merck Frosst Canada Ltée).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

<p align="center">Hydrochlorothiazide (1 × 100 mg de losartan potassique/25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	966,15 988,28 (23)	926,95 956,05 (26)	104,2	99,4 à 109,2
ASC _I (ng•h/mL)	993,77 1016,49 (23)	955,32 984,09 (25)	104,0	99,4 à 108,8
C _{max} (ng/mL)	138,01 142,12 (27)	129,0 140,17 (44)	107,0	97,9 à 117,0
t _{max} ³ (h)	2,26 (43)	2,76 (42)		
t _{½éI} ³ (h)	10,26 (9)	10,30 (12)		

¹ Comprimés TEVA-LOSARTAN/HCTZ (losartan potassique et hydrochlorothiazide) à 100 mg/25 mg (Teva Canada Ltée).

² Comprimés HYZAAR® DS (losartan potassique et hydrochlorothiazide) à 100 mg/25 mg (Merck Frosst Canada Ltée).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de losartan potassique et hydrochlorothiazide à 100 mg/25 mg – TEVA-LOSARTAN/HCTZ (Teva Canada Ltée) et HYZAAR® DS (Merck Frosst Canada Ltée) – mesurés dans une étude de bioéquivalence croisée à deux facteurs, menée chez 24 adultes en bonne santé ayant reçu à jeun, après répartition aléatoire, une dose unique (1 x 100 mg/25 mg) des composés.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Losartan (1 × 100 mg de losartan potassique/25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	704,11 761,15 (42,17)	711,80 759,23 (37,59)	98,9	95,4 à 102,6
ASC _I (ng•h/mL)	731,34 792,88 (43,11)	735,41 785,46 (37,94)	99,4	95,9 à 103,1
C _{max} (ng/mL)	364,13 426,02 (63,14)	402,60 450,51 (51,60)	90,4	77,9 à 105,0
t _{max} ³ (h)	1,43 (57,18)	1,54 (72,39)		
t _{1/2} ³ (h)	2,01 (19,39)	1,98 (21,11)		

¹ Comprimés TEVA-LOSARTAN/HCTZ (losartan potassique et hydrochlorothiazide) à 100 mg/25 mg (Teva Canada Ltée).

² Comprimés HYZAAR® DS (losartan potassique et hydrochlorothiazide) à 100 mg/25 mg (Merck Frosst Canada Ltée).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILIT COMPARATIVE

HCTZ (1 × 100 mg de losartan potassique/25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	797,12 818,44 (23,06)	781,70 797,94 (20,27)	102,0	96,7 à 107,6
ASC _I (ng•h/mL)	838,48 861,06 (23,35)	818,50 835,99 (20,65)	102,4	97,5 à 107,6
C _{max} (ng/mL)	130,17 133,40 (21,43)	130,56 133,55 (21,29)	99,7	90,6 à 109,7
t _{max} ³ (h)	2,56 (37,84)	2,60 (43,83)		
t _{1/2} ³ (h)	9,37 (16,38)	9,30 (13,44)		

¹ Comprimés TEVA-LOSARTAN/HCTZ (losartan potassique et hydrochlorothiazide) à 100 mg/25 mg (Teva Canada Ltée).

² Comprimés HYZAAR® DS (losartan potassique et hydrochlorothiazide) à 100 mg/25 mg (Merck Frosst Canada Ltée).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

TEVA-LOSARTAN/HCTZ

La DL₅₀ orale du losartan potassique chez les souris mâles est de 2248 mg/kg (6744 mg/m²). Une mortalité importante a été observée chez les souris et les rats après l'administration par voie orale de 1000 mg/kg (3000 mg/m²) et de 2000 mg/kg (11 800 mg/m²), respectivement (voir le tableau 6).

Tableau 6 – Toxicité aiguë (losartan)

Voie d'administration	Espèce	Sexe	Valeurs de la DL ₅₀	Dose maximale tolérée
Intrapéritonéale	Souris	Femelle	-	> 160 mg/kg à < 400 mg/kg
		Mâle	-	
	Rat	Femelle	-	> 100 mg/kg à < 200 mg/kg
		Mâle	-	
Intrapéritonéale Étude avec le métabolite actif du losartan, E-3174 (L-158,641) Orale	Souris	Femelle	441,3 mg / kg	-
		Mâle	2248 mg / kg	mg/kg à 1000 mg/kg
	Rat	Femelle	-	~ 1000 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 et 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 le tableau 7).

Tableau 7 – Toxicité chronique

a) Administration orale (losartan)

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Effets
--------	-------	-----------------------------	--------------	--------

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Effets
Rat (Sprague-Dawley CrI:CD (SD) BR)	5 semaines	12 M + 12 F	0, 15, 45, 135	<p>Doses moyennes et doses élevées chez les mâles : légère diminution du gain pondéral.</p> <p>Doses élevées chez les mâles : légère diminution de la numération érythrocytaire.</p> <p>Toutes les doses chez les mâles : réduction du poids du cœur.</p> <p>Groupes à doses élevées : légère augmentation de l'azote uréique du sang; lésions gastriques en foyer.</p> <p>Groupes à doses moyennes et à doses élevées : légère augmentation des chlorures sériques.</p> <p>Toutes les doses : légère augmentation de la glycémie.</p>
Rat (Sprague-Dawley CrI:CD (SD) BR)	14 semaines	17 M + 17 F	0, 15, 45, 135	<p>Doses moyennes et doses élevées chez les mâles : légère diminution du taux de gain pondéral; augmentation de l'azote uréique du sang; nette évidence de lésions en foyer de la muqueuse gastrique.</p> <p>Doses élevées chez les mâles : légère diminution des paramètres de la numération érythrocytaire; augmentation du taux de cholestérol; alcalinisation de l'urine.</p> <p>Toutes les doses chez les</p>

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

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Effets
				<p>poids du cœur absolu et du poids du cœur par rapport au poids du cerveau (à l'autopsie effectuée au cours de l'étude).</p> <p>Doses moyennes et doses élevées chez les femelles : légère diminution de la consommation d'aliments; légère diminution des paramètres érythrocytaires (39^e semaine pour les doses élevées, 39^e et 51^e semaines pour les doses moyennes).</p> <p>Toutes les femelles : diminution des taux sériques de triglycérides.</p> <p>Tous les groupes : réduction de la protéinurie; très légère hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires; diminution de la fréquence et de la gravité des néphrites chroniques spontanées.</p> <p>Groupes à doses moyennes et à doses élevées : salivation après l'administration de la dose (11^e et 20^e semaines).</p> <p>Groupes à doses élevées : diminution du gain pondéral.</p>
Chien (Beagle)	5 semaines	4 M + 4 F	0, 15, 45, 135	<p>Tous les groupes : troubles gastro-intestinaux (vomissements, selles anormales, présence de sang occulte dans les fèces).</p>

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Effets
				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 liées au traitement. Aucune observation post-mortem n'a été liée au traitement.
Chien (Beagle)	14 semaines	5 M + 5 F	0, 5, 25, 125	<p>Doses élevées chez les mâles : légère diminution des paramètres érythrocytaires.</p> <p>Groupes à doses élevées : signes de toxicité gastro-intestinale (vomissements, couleur et consistance anormales des selles, sang occulte dans les fèces); légère diminution du poids du cœur.</p> <p>Groupes à doses moyennes : ptyalisme et vomissements.</p> <p>Aucun effet lié 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>
Chien (Beagle)	53 semaines	8 M + 8 F	0, 5, 25, 125	<p>Groupes à doses élevées : ptyalisme avant ou après l'administration de la dose; vomissements occasionnels et changements de couleur et de</p>

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Effets
				<p>consistance des selles.</p> <p>Groupes à doses moyennes et à doses élevées : augmentations sporadiques et isolées de l'ALAT sérique.</p> <p>Aucune modification liée 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 liée au traitement.</p>
Singe [Rhesus (Macaca mulatta)]	14 semaines	4 M + 4 F	0, 20, 100, 300	<p>Groupes à doses élevées : légère diminution des paramètres érythrocytaires (8^e et 11^e semaines); légère baisse de l'azote uréique du sang (11^e 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 liée au traitement dans les signes physiques, la mortalité, la consommation d'aliments, le poids corporel, les résultats des examens ophtalmologiques ou des analyses d'urine.</p> <p>Aucun changement lié au</p>

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Effets
				traitement dans le poids des organes.

b) Administration orale (losartan/hydrochlorothiazide)

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Effets
Rat	27 semaines	20 M + 20 F	Losartan, 0 et 135; 33,75 HCTZ; 15/3,75, 45/11,25, 135/33,75 losartan/HCTZ	Aucun décès lié 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 de l'appareil juxtaglomérulaire avec des doses élevées. La coadministration du losartan et de l'hydrochlorothiazide n'a pas modifié la quantité de losartan ou du métabolite E-3174 ⁺ dans la circulation générale.
Chien	27 semaines	4 M + 4 F	Losartan, 0 et 135; 31,25 HCTZ;	Les réactions défavorables, évidentes

			5/1,25, 25/6,25, 125/31,25 losartan/HCTZ.	sur le plan clinique, se sont limitées à des vomissements peu fréquents, une salivation excessive ou des selles anormales. Aucun signe histologique ou macroscopique de toxicité gastro-intestinale n'a été observé. Légères modifications des électrolytes sériques et urinaires attribuées aux propriétés pharmacodynamiques des composants. La coadministration du losartan et de l'hydrochlorothiazide n'a pas modifié la quantité de losartan ou du métabolite E-3174 [†] dans la circulation générale.
--	--	--	---	---

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

HCTZ = hydrochlorothiazide

c) Administration intraveineuse (losartan)

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Effets
Rat (Sprague- Dawley Crl:CD (SD) BR)	16 jours	15 M + 15 F	0, 0,92, 4,59, 9,17	<p>Doses élevées chez les mâles : légère diminution de la numération érythrocytaire et de l'hématocrite.</p> <p>Aucun décès ou signe clinique liés au traitement; aucune modification liée au traitement dans le gain pondéral, la consommation d'aliments, les résultats des examens ophtalmologiques, la biochimie du sang ou les analyses d'urine.</p>
Rats (Sprague- Dawley Crl:CD (SD) BR)	15 jours	15 M + 15 F	0, 1, 5, 10 [†]	<p>Doses moyennes et doses élevées chez les mâles : légère diminution du poids corporel.</p> <p>Tous les groupes : légère réduction du poids du cœur; légère diminution du poids corporel moyen final.</p> <p>Aucun effet lié 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	<p>Aucun décès, aucun signe clinique et aucun changement liés au traitement dans le gain pondéral, la consommation d'aliments, les résultats ophtalmologiques, électrocardiographiques, hématologiques, biochimiques ou urinaires.</p> <p>Aucune modification liée au traitement dans le poids des</p>

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Effets
				organes. Aucune modification majeure aux examens microscopiques.
Chien (Beagle)	15 jours	4 M + 4 F	0, 1, 5, 10 [†]	Aucun décès, aucun signe clinique et aucun changement liés au traitement dans le gain pondéral, la consommation d'aliments, les résultats ophtalmologiques, électrocardiographiques, hématologiques, biochimiques ou urinaires. Aucune modification liée au traitement dans le poids des organes. Aucune modification majeure aux examens microscopiques.

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

Carcinogénicité

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

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

Génotoxicité

Losartan : On n'a observé aucun effet mutagène du losartan potassique au cours des épreuves de mutagenèse microbienne et de mutagenèse sur des cellules de mammifères V-79. En outre, on n'a pas observé de signe 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 1500 mg/kg (4500 mg/m²). Par ailleurs, on n'a pas observé de signe de génotoxicité du métabolite actif dans les épreuves de mutagenèse microbienne, les épreuves par élution alcaline *in vitro* et la recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro*.

Losartan et hydrochlorothiazide : On n'a observé aucun effet mutagène de l'association losartan potassique et hydrochlorothiazide lors du test de Ames (mutagenèse microbienne)^[1] et de l'essai de mutagenèse sur des cellules pulmonaires V79 de hamsters chinois. Par ailleurs, aucun signe de génotoxicité directe n'a été mis en évidence dans les épreuves par élution alcaline *in vitro* de l'ADN d'hépatocytes de rats et la recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro* dans les cellules ovariennes du hamster chinois à des concentrations non cytotoxiques.

Hydrochlorothiazide : Le potentiel mutagène a été évalué dans une série d'épreuves *in vitro* et *in vivo*. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus *in vitro*, toutes les études *in vivo* se sont avérées négatives. L'hydrochlorothiazide a augmenté la formation de dimères de pyrimidine induits par les UVA *in vitro* ainsi que dans la peau de souris suite à un traitement oral. Par conséquent, même si aucun potentiel mutagène pertinent n'a été relevé *in vivo*, l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme photosensibilisant pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Losartan : La fécondité et la capacité reproductrice n'ont pas été affectées chez les rats mâles et femelles qui ont reçu par voie orale des doses de losartan potassique pouvant atteindre environ 150 et^[1]300 mg/kg/jour, respectivement.

Losartan et hydrochlorothiazide : L'administration conjointe de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide n'a eu aucun effet sur la capacité reproductrice et la fécondité des rats mâles ayant reçu des doses allant jusqu'à 135 mg/kg/jour de losartan et 33,75 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide. Ces posologies entraînent des concentrations plasmatiques (ASC) de losartan, de métabolite actif E-3174 et d'hydrochlorothiazide environ 260, 120 et 50 fois plus élevées, respectivement, que celles obtenues chez l'homme avec une association de 50 mg de losartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Chez les rates toutefois, l'administration conjointe de losartan et d'hydrochlorothiazide (10 mg/2,5 mg/kg/jour) a provoqué une diminution légère mais statistiquement significative des indices de fécondité et de fertilité. Les concentrations plasmatiques (ASC) de losartan, de métabolite actif E-3174 et d'hydrochlorothiazide obtenues avec ces posologies ont été environ 15, 4 et^[1]5 fois plus élevées, respectivement, que celles observées chez l'homme (voir posologie ci-dessus).

Tératologie

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

Losartan et hydrochlorothiazide : Aucun signe de tératogénicité n'a été mis en évidence chez les rats et les lapins traités par l'association losartan potassique et hydrochlorothiazide. Chez les rats, une toxicité fœtale s'étant manifestée par une légère augmentation du nombre de côtes surnuméraires dans la génération F1 a été observée chez les petits de femelles qui avaient été traitées avant et pendant toute la durée de 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 les petits de rates gravides qui avaient reçu l'association losartan potassique et hydrochlorothiazide durant la fin de la gestation et/ou durant l'allaitement.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. ^{Pr}HYZAAR[®] et ^{Pr}HYZAAR[®] DS (comprimés, 50 mg/12,5 mg, 100 mg/12,5 mg, 100 mg/25 mg), numéro de contrôle de la présentation : 265018, monographie de produit, Organon Canada Inc. (2 novembre 2022)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-LOSARTAN/HCTZ

Comprimés de losartan potassique et d'hydrochlorothiazide

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-LOSARTAN/HCTZ**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-LOSARTAN/HCTZ**.

Mises en garde et précautions importantes

- TEVA-LOSARTAN/HCTZ ne doit pas être pris pendant la grossesse. La prise de TEVA-LOSARTAN/HCTZ pendant la grossesse peut entraîner des lésions chez votre bébé et même causer sa mort. Si vous devenez enceinte au cours de votre traitement par TEVA-LOSARTAN/HCTZ, cessez de prendre ce médicament et communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible.

À quoi TEVA-LOSARTAN/HCTZ sert-il?

TEVA-LOSARTAN/HCTZ est utilisé chez les adultes pour réduire la tension artérielle.

Comment TEVA-LOSARTAN/HCTZ agit-il?

TEVA-LOSARTAN/HCTZ renferme une association de deux médicaments : 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), c'est-à-dire un médicament qui fait uriner plus souvent. Ce médicament aide aussi à abaisser la tension artérielle.

Ces médicaments ne guérissent pas l'hypertension, mais ils aident à la maîtriser. Il est donc important de continuer de prendre TEVA-LOSARTAN/HCTZ régulièrement, et ce, même si vous vous sentez bien.

Quels sont les ingrédients de TEVA-LOSARTAN/HCTZ?

Ingrédients médicinaux : losartan potassique et hydrochlorothiazide

Ingrédients non médicinaux :

Les comprimés TEVA-LOSARTAN/HCTZ à 50 mg/12,5 mg renferment les ingrédients non médicinaux suivants : Amidon pré-gélinifié, cellulose microcristalline, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

Les comprimés TEVA-LOSARTAN/HCTZ à 100 mg/12,5 mg et à 100 mg/25 mg renferment les ingrédients non médicinaux suivants : Alcool polyvinylique – partiellement hydrogéné, amidon pré-gélinifié, cellulose microcristalline, dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, macrogol 3350 (polyéthylène glycol), oxyde de fer jaune (E172), stéarate de magnésium et talc.

Bien que les comprimés TEVA-LOSARTAN/HCTZ contiennent du potassium, la quantité présente est trop faible pour pouvoir remplacer des suppléments potassiques. Si votre médecin vous a prescrit des suppléments potassiques, vous devez continuer à les prendre selon ses directives.

TEVA-LOSARTAN/HCTZ est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 50 mg/12,5 mg, 100 mg/12,5 mg et 100 mg/25 mg

Vous ne devez pas prendre TEVA-LOSARTAN/HCTZ si :

- vous êtes allergique au losartan potassique, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des ingrédients non médicinaux de la préparation;
- vous êtes allergique à un sulfamide – la plupart de ces médicaments comportent un ingrédient médicinal qui se termine par « -MIDE »;
- vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- Vous prenez déjà un médicament servant à abaisser la tension artérielle qui contient de l'aliskirène (tel que Rasilez) et vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie rénale.

Avant de prendre TEVA-LOSARTAN/HCTZ, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :

- êtes allergique à un médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), ou à la pénicilline;
- prenez un IECA;
- avez une valvule cardiaque ou une artère rétrécie;
- avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC);
- avez reçu récemment ou prévoyez recevoir une immunothérapie contre les piqûres d'abeilles ou de guêpes;
- êtes atteint d'insuffisance cardiaque;
- êtes atteint de diabète ou d'une maladie touchant le foie ou les reins;
- êtes atteint de lupus ou de goutte;
- êtes sous dialyse;
- présentez une déshydratation ou souffrez de vomissements, de diarrhée ou de transpiration excessifs;
- prenez un succédané du sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui augmente la production d'urine) ou tout autre médicament susceptible d'augmenter le taux de potassium (p. ex., des produits qui contiennent du triméthoprim);
- suivez un régime à teneur réduite en sel.
- avez eu un cancer de la peau ou avez des antécédents familiaux de cancer de la peau;
- 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;
- êtes enceinte, vous pensez l'être ou vous planifiez une grossesse;
- allaitez ou prévoyez allaiter;
- avez déjà eu des troubles de respiration ou des problèmes pulmonaires (y compris l'inflammation pulmonaire ou la présence de liquide dans les poumons) antérieurement, après la prise de médicaments contenant de l'hydrochlorothiazide. Si vous éprouvez un essoufflement intense ou avez de la difficulté à respirer après la prise de TEVA-LOSARTAN/HCTZ, cessez de prendre ce médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement.

Autres mises en garde pertinentes

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 TEVA-LOSARTAN/HCTZ.

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

Pendant que vous prenez TEVA-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 aux yeux : L'hydrochlorothiazide que contient TEVA-LOSARTAN/HCTZ peut causer des troubles oculaires soudains :

- **Épanchement choroïdien :** accumulation anormale de liquide dans l'œil pouvant altérer la vision.
- **Myopie :** difficulté soudaine à voir loin ou vision trouble.
- **Glaucome :** augmentation de la pression ou douleur dans les yeux. En l'absence de traitement, le glaucome peut causer la perte permanente de la vue.

Si votre vision change, vous devez cesser de prendre TEVA-LOSARTAN/HCTZ et obtenir des soins médicaux d'urgence. Ces troubles oculaires sont causés par le médicament et peuvent survenir dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement par TEVA-LOSARTAN/HCTZ.

Tests et bilans de santé : Pendant votre traitement par TEVA-LOSARTAN/HCTZ votre professionnel de la santé pourrait surveiller :

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

Conduite d'un véhicule ou utilisation de machines : Évitez d'effectuer des tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à TEVA-LOSARTAN/HCTZ. Des étourdissements, une sensation de tête légère et un évanouissement peuvent survenir, particulièrement après la première dose ou une augmentation de la dose.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

- Les médicaments qui contiennent de l'aliskirène si vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie rénale.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-LOSARTAN/HCTZ :

- Les autres médicaments utilisés pour faire baisser la tension artérielle, comme des diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau).
- L'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.
- L'alcool, les barbituriques (sommifères) ou les narcotiques (analgésiques puissants). Ces substances peuvent causer de l'hypotension (tension artérielle basse) et des étourdissements lorsqu'on se met debout alors qu'on était assis ou allongé.
- L'amphotéricine B, un antifongique.
- Les médicaments contre le cancer, comme le cyclophosphamide et le méthotrexate.
- Les antidépresseurs, notamment les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), y compris le citalopram, l'escitalopram et la sertraline.
- Les antidiabétiques, comme l'insuline et les médicaments oraux.
- Les résines qui agissent sur les acides biliaires utilisées pour réduire le taux de cholestérol, comme la cholestyramine
- Les suppléments de calcium ou de vitamine D.
- Les corticostéroïdes utilisés pour traiter la douleur et l'enflure aux articulations.
- La digoxine, un médicament utilisé pour traiter des maladies cardiaques.
- Les médicaments qui ralentissent ou stimulent le transit intestinal, y compris l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone.
- Les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme la carbamazépine et le topiramate.
- La glycyrrhizine (un constituant de la réglisse).
- Les médicaments contre la goutte, comme l'allopurinol et le probénécide.
- Le jus de pamplemousse (qu'il faut éviter de consommer pendant le traitement par TEVA-LOSARTAN/HCTZ).
- Le lithium, un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Les médicaments pouvant causer de l'hypertension (adrénaline).
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui sont utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure, comme l'ibuprofène, le naproxène, l'acide acétylsalicylique et le célécoxib.
- Les relaxants musculaires, qui sont utilisés pour soulager les spasmes musculaires, comme la tubocurarine.
- Les sympathicomimétiques pouvant se retrouver dans certains décongestionnants et médicaments contre la toux, le rhume, le rhume des foies et les affections des sinus.
- Les suppléments de potassium, les succédanés de sel contenant du potassium ou les autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium sérique (p. ex. les produits contenant du triméthoprim).

Utilisation de TEVA-LOSARTAN/HCTZ

- Prenez TEVA-LOSARTAN/HCTZ exactement comme on vous l'a prescrit.
- Il est recommandé de prendre le médicament environ à la même heure chaque jour.
- TEVA-LOSARTAN/HCTZ peut être pris avec ou sans aliments, mais de préférence de la même façon chaque jour. Si TEVA-LOSARTAN/HCTZ vous donne des maux d'estomac, prenez-le avec du lait ou de la nourriture.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé a choisi la meilleure dose pour vous. La dose habituelle est de un comprimé TEVA-LOSARTAN/HCTZ une fois par jour.

La dose maximale est de 1 comprimé TEVA-LOSARTAN/HCTZ à 100 mg/25 mg une fois par jour.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-LOSARTAN/HCTZ, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dos
e**

oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez jamais la dose.

Effets secondaires possibles de TEVA-LOSARTAN/HCTZ

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-LOSARTAN/HCTZ. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- constipation
- diminution de l'appétit
- diarrhée
- gonflement des glandes dans votre bouche
- nausées
- malaises gastriques
- vomissements
- crampes
- vision avec perception accrue de jaune
- vue brouillée temporairement
- fatigue
- fièvre
- douleur dans le dos ou les jambes
- douleurs articulaires
- crampes musculaires
- agitation
- spasmes et douleur
- faiblesse
- étourdissements
- maux de tête
- picotements dans les doigts
- altération du goût
- dysfonction érectile, impuissance
- baisse de la libido
- toux sèche
- congestion nasale
- infections des voies respiratoires supérieures
- saignement sous la peau
- éruption cutanée
- taches rouges sur la peau
- urticaire
- démangeaisons
- ecchymoses (bleus)

- augmentation de la sensibilité au soleil
- étourdissements ou sensation de tête légère attribuables à une chute soudaine de la tension artérielle lorsqu'on se lève rapidement

TEVA-LOSARTAN/HCTZ peut donner lieu à des résultats anormaux à certaines analyses de sang. Votre médecin décidera quand effectuer ces analyses et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Douleur thoracique		√	
Œdème : Enflure des mains ou des chevilles	√		
Déséquilibre électrolytique : Confusion, somnolence, malaise général, pouls irrégulier, manque d'énergie, douleur ou crampes musculaires, spasmes musculaires, faiblesse musculaire		√	
Goutte : Articulations rouges, sensibles, chaudes et enflées, fièvre, sensation générale de malaise, rythme cardiaque rapide		√	
Troubles rénaux : Changement dans la fréquence des mictions (fatigue, nausées, enflure des extrémités, vomissements)		√	
Cancer de la peau autre que le mélanome : Nodule ou tache décolorée sur la peau, qui reste présente pendant plusieurs semaines et évolue lentement. Les nodules cancéreux sont rouges ou roses, fermes et se transforment parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont généralement plates et écailleuses.		√	
PEU FRÉQUENT			
Réaction allergique : Difficulté à respirer ou à avaler, urticaire, éruptions cutanées et enflure du visage, des lèvres, de la gorge ou de la langue			√
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : Fatigue, perte d'énergie, essoufflement, faiblesse		√	
Taux de sucre élevé dans le sang : Besoin fréquent d'uriner, soif, faim, présence de sucre dans l'urine		√	
Trouble du foie : Douleur abdominale, urines foncées, nausées, perte d'appétit, vomissements, coloration jaunâtre de la peau et des yeux			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Faible tension artérielle : Étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère pouvant survenir en se levant d'une position couchée ou assise			√
Pancréatite (inflammation du pancréas) : Douleur abdominale persistante qui s'accroît en position couchée, nausées et vomissements			√
Tachycardie : Fréquence cardiaque accélérée ou irrégulière	√		
RARE			
Baisse du taux de globules blancs : Courbatures, fatigue, fièvre, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe, infections, douleurs		√	
Rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés) : Urines brun foncé, douleurs musculaires inexplicables, sensibilité ou faiblesse musculaire		√	
TRÈS RARE			
Détresse respiratoire aiguë (inflammation du tissu pulmonaire ou excès de liquide dans les poumons) : Essoufflement intense ou difficulté à respirer, fièvre, faiblesse et confusion			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Diminution du taux de plaquettes : Ecchymoses (bleus), saignements, fatigue, faiblesse, petits points rouges ou violets sous la peau		√	
Troubles oculaires : - Myopie : Perte de la vision de loin ou vision brouillée d'apparition subite - Glaucome : Pression accrue dans les yeux, douleur oculaire, baisse de la vision - Épanchement choroïdien (accumulation de liquide dans l'œil) : Tache noire, douleur à l'œil, vision brouillée			√
Épidermolyse bulleuse toxique (une réaction grave 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			√

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.

Conservation

- Conservez les comprimés TEVA-LOSARTAN/HCTZ à 100 mg/12,5 mg et à 100 mg/25 mg à la température ambiante (15 °C à 25 °C) et à l'abri de la lumière. Gardez le contenant bien fermé.
- Conservez les comprimés TEVA-LOSARTAN/HCTZ à 50 mg/12,5 mg à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et à l'abri de la lumière. Gardez le contenant bien fermé.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-LOSARTAN/HCTZ :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 6 juin 2023