ANSM - Mis à jour le : 20/03/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 100 mg de losartan potassique et 25 mg d'hydrochlorothiazide (HCTZ).

Chaque comprimé contient 126,26 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé ovale, de couleur jaune pâle, portant l'inscription « 747 » sur une face et lisse sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

FORTZAAR est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le losartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension

Le losartan/hydrochlorothiazide ne doit pas être administré en traitement initial, mais chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par le losartan potassique ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

Il est recommandé d'augmenter progressivement la dose de chaque composant individuel (losartan et hydrochlorothiazide).

Si la clinique le justifie, le relais direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé chez les patients ne présentant pas une réponse tensionnelle suffisante.

La posologie habituelle en traitement d'entretien est de un comprimé d'HYZAAR 50 mg/12,5 mg (50 mg de losartan/12,5 mg d'hydrochlorothiazide) une fois par jour.

En cas de réponse insuffisante à HYZAAR 50 mg/12,5 mg, la posologie peut être augmentée à un comprimé de FORTZAAR 100 mg/25 mg (100 mg de losartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) une fois par jour.

La dose maximale est de un comprimé de FORTZAAR 100 mg/25 mg une fois par jour.

En général, l’effet antihypertenseur est atteint dans les 3 à 4 semaines suivant le début du traitement.

FORTZAAR 100 mg/12,5 mg (losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg) est disponible pour les patients qui ne présentent pas une réponse tensionnelle suffisante avec 100 mg de COZAAR.

Utilisation chez les patients insuffisants rénaux et patients hémodialysés

Aucune adaptation de la posologie initiale n’est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : 30 à 50 ml/min). Les comprimés de losartan/hydrochlorothiazide ne doivent pas être utilisés chez les patients hémodialysés. Les comprimés de losartan/hydrochlorothiazide ne doivent absolument pas être utilisés chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Utilisation chez les patients présentant une hypovolémie

L’hypovolémie et/ou l’hyponatrémie doivent être corrigées avant le début du traitement par losartan/hydrochlorothiazide sous forme de comprimés.

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques

L’administration de losartan/hydrochlorothiazide est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Utilisation chez les sujets âgés

En général, il n’est pas nécessaire d’adapter la posologie chez les sujets âgés.

Population pédiatrique

Utilisation chez les enfants et adolescents (en dessous de 18 ans)

Il n'y a pas d'expérience chez les enfants et adolescents. Le losartan/hydrochlorothiazide ne doit donc pas être utilisé chez l’enfant et l’adolescent.

Mode d'administration

FORTZAAR peut être administré avec d’autres antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Les comprimés de FORTZAAR doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

FORTZAAR peut être pris au cours ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au losartan, aux dérivés sulfamidés (tels que l’hydrochlorothiazide) ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Hypokaliémie ou hypercalcémie résistante au traitement,
- Insuffisance hépatique sévère, cholestase et troubles obstructifs biliaires,

- Hyponatrémie réfractaire,
- Hyperuricémie symptomatique/goutte,
- $2^{ème}$ et $3^{ème}$ trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6),
- Insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire clairance de la créatinine 30 ml/min),
- Anurie,
- Administration concomitante de FORTZAAR avec des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFG 60 ml/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Losartan

Angio-œdème

Il convient de surveiller étroitement les patients ayant des antécédents d'angio-œdème (gonflement du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue) (voir rubrique 4.8).

Angio-œdème intestinal

Un angio-œdème intestinal a été rapporté chez des patients traités avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, incluant le losartan (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et des diarrhées. Les symptômes disparaissaient à l'arrêt de l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angio-œdème intestinal est diagnostiqué, le losartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être instaurée jusqu'à la disparition complète des symptômes.

Hypotension et hypovolémie

Il existe un risque d'hypotension symptomatique, particulièrement après la première dose, chez les patients qui présentent une hypovolémie et/ou une déplétion sodique, dues à un traitement diurétique intensif, un régime sans sel, des diarrhées ou des vomissements. Il convient de traiter ces pathologies avant l'administration de comprimés de FORTZAAR (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Déséquilibres électrolytiques

Les déséquilibres électrolytiques sont fréquents chez les patients présentant une insuffisance rénale, qu'ils soient diabétiques ou non, et doivent être pris en compte. Les concentrations plasmatiques de potassium ainsi que la clairance de la créatinine devront être étroitement surveillées, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min.

Les diurétiques épargneurs de potassium, les suppléments potassiques, les substituts de sel contenant du potassium, ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (par exemple les médicaments contenant du triméthoprime) ne doivent pas être utilisés en association avec le losartan/hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.5).

Insuffisance hépatique

Compte tenu des données pharmacocinétiques mettant en évidence une augmentation significative des concentrations plasmatiques de losartan chez les patients cirrhotiques, FORTZAAR doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas d'expérience clinique du losartan chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. FORTZAAR est contre-indiqué en cas

d’insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Insuffisance rénale

Du fait de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale, ont été rapportées (particulièrement chez les patients dont la fonction rénale dépend de l’activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ou une dysfonction rénale préexistante).

Comme avec d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine-aldostérone, des augmentations de l’urémie et de la créatininémie ont également été rapportées chez des patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose artérielle rénale sur rein unique ; ces modifications de la fonction rénale peuvent être réversibles à l’arrêt du traitement.

Le losartan doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Transplantation rénale

Il n’y a pas d’expérience clinique chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne sont généralement pas répondeurs aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. Les comprimés de FORTZAAR ne devront donc pas être utilisés.

Cardiopathie ischémique et maladie vasculaire cérébrale

Comme avec d'autres traitements antihypertenseurs, une baisse trop importante de la pression artérielle chez les patients atteints de cardiopathie ischémique et de maladie vasculaire cérébrale pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Insuffisance cardiaque

Comme avec d'autres médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine, il existe un risque d’hypotension artérielle sévère et d’insuffisance rénale (souvent aiguë) chez les patients insuffisants cardiaques, avec ou sans insuffisance rénale.

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme avec d'autres vasodilatateurs, une attention particulière est requise chez les patients atteints d'une sténose aortique ou mitrale, ou d'une cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Particularités ethniques

Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le losartan et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine semblent être moins efficaces pour diminuer la pression artérielle chez les patients noirs que chez les autres patients, probablement en raison d'une prévalence plus élevée des concentrations en rénine basse dans la population hypertendue noire.

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARA II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'utilisation concomitante d’un IEC, d’un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskiren augmente le risque d’hypotension, d’hyperkaliémie et d’altération de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA par co-administration d’un IEC, d’un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou de

l’aliskiren n'est donc pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d’un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l’ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne devraient pas être associés chez les patients atteints d’une néphropathie diabétique.

Hydrochlorothiazide

Hypotension et déséquilibres hydro-électrolytiques

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

Effets métaboliques et endocriniens

Les diurétiques thiazidiques peuvent altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d’adapter la posologie des antidiabétiques, y compris de l’insuline (voir rubrique 4.5). Un diabète latent peut se manifester sous traitement thiazidique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l’excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d’une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d’explorer la fonction parathyroïdienne.

Les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides.

Les diurétiques thiazidiques peuvent précipiter une hyperuricémie et/ou des crises de goutte chez certains patients. Le losartan induisant une diminution de l’acide urique, son association avec l’hydrochlorothiazide atténue l’hyperuricémie induite par le diurétique.

Troubles oculaires

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

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l’apparition aiguë d’une diminution de l’acuité visuelle ou d’une douleur oculaire et surviennent généralement dans les heures à quelques semaines suivant le début du traitement. Le glaucome aigu à angle fermé non traité peut entraîner une perte permanente de la vision. Le traitement primaire consiste à interrompre la prise de médicament le plus rapidement possible. Des traitements médicaux ou chirurgicaux rapides pourraient être envisagés si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d’allergie aux sulfonamides ou à la pénicilline.

Toxicité respiratoire aiguë

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

Insuffisance hépatique

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

FORTZAAR est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Cancer de la peau non mélanome

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

Les patients prenant de l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'hydrochlorothiazide peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Autre

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou d'asthme bronchique et traités par diurétiques thiazidiques. Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux disséminé a été rapportée avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

Excipient

Ce médicament contient du lactose. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Test antidopage

Cette spécialité contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Losartan

Des diminutions des concentrations du métabolite actif ont été rapportées avec la rifampicine et le fluconazole. Les conséquences cliniques de ces interactions n'ont pas été évaluées.

Comme avec d'autres médicaments qui inhibent l'angiotensine II ou ses effets, l'administration concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par exemple spironolactone, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques, de substituts de sel contenant du potassium, ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie (par exemple les médicaments contenant du triméthoprime), peut provoquer une élévation de la kaliémie. Une administration concomitante est déconseillée.

Comme avec d'autres médicaments qui agissent sur l'excrétion de sodium, il existe un risque de diminution de la quantité de lithium excrétée. La lithémie doit donc être surveillée attentivement en cas d'administration concomitante de sels de lithium et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

L’effet antihypertenseur peut être diminué en cas d’administration concomitante d’antagonistes de l’angiotensine II et d'AINS (c'est-à-dire les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique utilisé à des doses anti-inflammatoires et AINS non sélectifs). La co-administration d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques et d’AINS peut entraîner une aggravation de la fonction rénale, avec possibilité d'insuffisance rénale aiguë et augmentation de la kaliémie, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante. L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez le sujet âgé. Les patients doivent être hydratés de façon adaptée et il convient de contrôler la fonction rénale en début de traitement et régulièrement ensuite.

Chez certains patients traités par AINS y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et présentant une fonction rénale altérée, il existe un risque de détérioration de la fonction rénale en cas d'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Ces effets sont généralement réversibles.

Des données d’études cliniques ont montré qu’un double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par co-administration d’un IEC, d’un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou de l’aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d’effets indésirables tels que hypotension, hyperkaliémie et altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë), comparée à l'utilisation d'un seul agent agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Autres substances entraînant une hypotension comme les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène, l'amifostine : le risque d'hypotension peut être majoré lors de l'administration concomitante avec ces médicaments qui baissent la pression artérielle, que ce soit leur effet principal attendu ou un effet secondaire.

Le jus de pamplemousse contient des composants qui inhibent les enzymes CYP450 et peuvent diminuer la concentration du métabolite actif du losartan, ce qui peut réduire l’effet thérapeutique. La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée lors de la prise de comprimés de losartan.

Hydrochlorothiazide

Les produits ci-dessous peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques en cas de prise concomitante :

Alcool, barbituriques narcotiques ou antidépresseurs

Risque de potentialisation de l’hypotension orthostatique.

Antidiabétiques (par voie orale et insuline)

Le traitement par thiazidique peut modifier la tolérance au glucose. Une adaptation de la posologie de l’antidiabétique peut être nécessaire. La metformine devra être utilisée avec prudence en raison du risque d'acidose lactique induite par une possible insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hydrochlorothiazide.

Autres antihypertenseurs

Effet additif.

Résines de cholestyramine et colestipol

L’absorption de l’hydrochlorothiazide est diminuée en présence de résines échangeuses d’anions. Des doses uniques de cholestyramine ou de colestipol lient l’hydrochlorothiazide et réduisent son absorption dans les voies digestives de respectivement 85 % et 43 %.

Corticoïdes, ACTH

Aggravation de la déplétion électrolytique, en particulier l’hypokaliémie.

Amines pressives (par exemple adrénaline)

Risque de diminution de la réponse aux amines pressives, mais insuffisant pour exclure leur utilisation.

Myorelaxants non dépolarisants (par exemple tubocurarine)

Risque de majoration de l'effet myorelaxant.

Lithium

Les diurétiques diminuent la clairance rénale du lithium, ce qui entraîne un risque élevé de toxicité du lithium ; l'administration concomitante est déconseillée.

Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (probénécide, sulfinpyrazone et allopurinol)

Un ajustement posologique des médicaments uricosuriques peut être nécessaire en raison du risque d'élévation du taux d'acide urique dans le sang dû à l'hydrochlorothiazide. Une augmentation de la posologie du probénécide ou du sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration concomitante d'un thiazidique peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Agents anticholinergiques (atropine, bipéridène)

Augmentation de la biodisponibilité des diurétiques de type thiazidiques par diminution de la motilité gastro-intestinale et du taux de vidange gastrique.

Agents cytotoxiques (cyclophosphamide, méthotrexate)

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale de médicaments cytotoxiques et majorer leur effet myélosuppresseur.

Salicylés

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

Méthyldopa

Une anémie hémolytique a été rapportée dans des cas isolés après administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthyldopa.

Ciclosporine

L'administration concomitante avec la ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications à type de goutte.

Digitaliques

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

Médicaments affectés par les modifications de la kaliémie

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

- antiarythmiques de classe la (par exemple, quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- antiarythmiques de classe III (par exemple, amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide),
- certains neuroleptiques (par exemple, thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluopérazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol),

- autres (par exemple, bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, terfénadine, vincamine IV).

Sels de calcium

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

Interaction avec les tests de laboratoire

Du fait de leur effet sur le métabolisme du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent influer sur les tests de la fonction parathyroïdienne (voir rubrique 4.4).

Carbamazépine

Risque d'hyponatrémie symptomatique. Il convient d'effectuer un contrôle clinique et biologique.

Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation liée aux diurétiques, il existe un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de produits de contrastes iodés à hautes doses. Le patient devra être réhydraté avant leur administration.

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) :

L'utilisation des ARA II est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARA II est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après une exposition aux IEC au cours du 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARA II, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister avec cette classe. A moins que le traitement par ARA II soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARA II doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être débuté.

L'exposition à un traitement par ARA II pendant les 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARA II à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par ARA II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide :

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse peut diminuer la perfusion fœtoplacentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie, en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

Allaitement

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) :

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de FORTZAAR au cours de l'allaitement, FORTZAAR est déconseillé et il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait humain en petites quantités. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse intense peuvent empêcher la sécrétion lactée. L'utilisation de FORTZAAR pendant l'allaitement est déconseillée. Si FORTZAAR est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être les plus faibles possible.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les conducteurs de véhicules ou utilisateurs de machines doivent être avertis que les traitements antihypertenseurs peuvent parfois provoquer des étourdissements ou une somnolence, en particulier en début de traitement ou lors d'une augmentation de la posologie.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous sont répertoriés, si approprié, par classe d'organe et fréquence selon la convention suivante :

très fréquent (? 1/10)

fréquent (? 1/100, 1/10)

peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)

rare (? 1/10 000, 1/1 000)

très rare (? 1/10 000)

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Dans les essais cliniques menés avec le losartan potassique et l'hydrochlorothiazide, aucun effet indésirable spécifique à cette association n'a été observé. Les effets indésirables ont été limités à ceux décrits précédemment avec le losartan potassique et/ou l'hydrochlorothiazide.

Dans les études cliniques contrôlées menées dans l'hypertension essentielle, les étourdissements ont été le seul effet indésirable lié au médicament et rapporté avec une fréquence supérieure au placebo chez au moins 1 % des patients traités par losartan potassique et hydrochlorothiazide.

En plus de ces effets, les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché du médicament sont les suivants :

Classe de système d'organe	Effet indésirable	Fréquence
Affections hépatobiliaires	hépatite	rare
Investigations	hyperkaliémie, augmentation des ALAT	rare

Les effets indésirables rapportés avec l'un des composants individuels pourraient être des effets indésirables observés avec l'association losartan potassique/hydrochlorothiazide. Ce sont les suivants:

Losartan

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le losartan dans les études cliniques et depuis la mise sur le marché :

Classe de système d'organe	Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	anémie, purpura rhumatoïde, ecchymoses, hémolyse	peu fréquent
	thrombopénie	fréquence indéterminée
Affections cardiaques	hypotension, hypotension orthostatique, sternalgie, angor, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, palpitations, arythmie (fibrillation auriculaire, bradycardie sinusale, tachycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire)	peu fréquent
Affection de l'oreille et du labyrinthe	vertiges, acouphènes	peu fréquent
Affections oculaires	vision trouble, sensation de brûlure/picotement dans les yeux, conjonctivite, baisse de l'acuité visuelle	peu fréquent
Affections gastro-intestinales	douleur abdominale, nausées, diarrhée, dyspepsie	fréquent
	constipation, douleur dentaire, sécheresse de la bouche, flatulence, gastrite, vomissements, constipation opiniâtre	peu fréquent
	angio-œdème intestinal	rare
	pancréatite	fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie, fatigue, douleur thoracique	fréquent

Classe de système d'organe	Effet indésirable	Fréquence
	œdème du visage, œdème, fièvre	peu fréquent
	syndrome pseudo-grippal, malaise	fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	anomalies de la fonction hépatique	fréquence indéterminée
Affection du système immunitaire	hypersensibilité : réactions anaphylactiques, angio-œdème avec gonflement du larynx et de la glotte entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un œdème du visage, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue ; certains de ces patients avaient des antécédents d'angio-œdème lié à l'administration d'autres médicaments, y compris les IEC	rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	anorexie, goutte	peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	crampes musculaires, douleur lombaire, douleur de la jambe, myalgies	fréquent
	douleur du bras, gonflement des articulations, douleur du genou, douleur musculo-squelettique, douleur à l'épaule, raideur, arthralgie, arthrite, coxalgie, fibromyalgie, faiblesse musculaire	peu fréquent
	rhabdomyolyse	fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	céphalées, étourdissements	fréquent
	nervosité, paresthésie, neuropathie périphérique, tremblements, migraine, syncope	peu fréquent
	dysgueusie	fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	insomnie	fréquent
	anxiété, troubles anxieux, peur panique, confusion, dépression, anomalie des rêves, troubles du sommeil, somnolence, troubles de la mémoire	peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	atteinte rénale, insuffisance rénale	fréquent

Classe de système d'organe	Effet indésirable	Fréquence
nycturie, mictions fréquentes, infection des voies urinaires	peu fréquent	
Affections des organes de reproduction et du sein	baisse de la libido, troubles de l'érection/impuissance	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	toux, infections des voies respiratoires hautes, congestion nasale, sinusite, troubles des sinus	fréquent
	gêne pharyngée, pharyngite, laryngite, dyspnée, bronchite, épistaxis, rhinite, congestion pulmonaire	peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	alopécie, dermatite, sécheresse de la peau, érythème, bouffées vasomotrices, photosensibilité, prurit, rash, urticaire, sudation	peu fréquent
Affections vasculaires	vascularite	peu fréquent
	effets orthostatiques liés à la dose	fréquence indéterminée
Investigations	hyperkaliémie, légère baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobine, hypoglycémie	fréquent
	légère élévation de l'urémie et de la créatinine sérique	peu fréquent
	élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine	très rare
	hyponatrémie	fréquence indéterminée

Hydrochlorothiazide

Classe de système d'organe	Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, leucopénie, purpura, thrombopénie	peu fréquent
Affections du système immunitaire	réaction anaphylactique	rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	anorexie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypokaliémie, hyponatrémie	peu fréquent
Affections psychiatriques	insomnie	peu fréquent

Classe de système d'organe	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	céphalées	fréquent
Affections oculaires	vision trouble transitoire, xanthopsie	peu fréquent
	épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé	fréquence indéterminée
Affections vasculaires	angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	troubles respiratoires incluant pneumopathie et œdème pulmonaire	peu fréquent
	syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)	très rare
Affections gastro-intestinales	sialadénite, spasmes, irritation gastrique, nausées, vomissements, diarrhée, constipation	peu fréquent
Affections hépatobiliaires	ictère (cholestase intra-hépatique), pancréatite	peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	réactions de photosensibilité, urticaire, syndrome de Lyell	peu fréquent
	lupus érythémateux cutané	fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	crampes musculaires	peu fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)	fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	glycosurie, néphrite interstitielle, anomalie de la fonction rénale, insuffisance rénale	peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre, étourdissements	peu fréquent

Description de certains effets indésirables

Cancer de la peau non mélanome : d'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l’hydrochlorothiazide et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Aucune information spécifique sur le traitement d'un surdosage par FORTZAAR n'est disponible. Le traitement est symptomatique. Le traitement par FORTZAAR doit être interrompu et le patient doit être placé sous surveillance étroite. Les mesures suggérées comprennent l'induction de vomissements si l'ingestion est récente et la correction de la déshydratation, du déséquilibre électrolytique, du coma hépatique et de l'hypotension à l'aide des procédures établies.

Losartan

Les données relatives à un surdosage chez l'homme sont limitées. Les symptômes les plus probables d'un surdosage, sont une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie peut survenir en réponse à une stimulation du système nerveux parasympathique (vagal). Si une hypotension symptomatique apparaît, un traitement approprié sera initié.

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

Hydrochlorothiazide

Les signes et symptômes les plus fréquents sont ceux causés par la déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation dues à une diurèse excessive. Si le patient a également pris des digitaliques, l'hypokaliémie peut accentuer les arythmies cardiaques.

Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques, code ATC : C09DA01

Losartan-hydrochlorothiazide

Il a été démontré que les composants de FORTZAAR ont des effets hypotenseurs additifs, induisant une diminution de la pression artérielle plus importante que chaque composant seul. Cet effet est probablement dû aux actions complémentaires des deux composants. De plus, du fait de son effet diurétique, l'hydrochlorothiazide augmente l'activité rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, diminue le taux de potassium sérique et augmente le taux d'angiotensine II. Le losartan inhibe tous les effets physiologiquement pertinents de l'angiotensine II et, par l'inhibition de l'aldostérone, pourrait avoir tendance à atténuer la perte de potassium associée au diurétique.

Le losartan possède un effet uricosurique léger et transitoire. L'hydrochlorothiazide induit des augmentations légères de l'acide urique ; l'association de losartan et d'hydrochlorothiazide tend à atténuer l'hyperuricémie induite par les diurétiques.

L’effet antihypertenseur de FORTZAAR se maintient sur 24 heures. Dans les études cliniques d’une durée d’au moins un an, l’effet antihypertenseur a été maintenu tout au long du traitement. Malgré la diminution marquée de la pression artérielle, l’administration de FORTZAAR n’a pas eu d’effet cliniquement significatif sur la fréquence cardiaque. Dans les études cliniques, après 12 semaines de traitement par losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg la pression artérielle diastolique au repos a été réduite en moyenne jusqu'à 13,2 mmHg.

FORTZAAR est efficace pour faire baisser la pression artérielle chez les hommes et les femmes, chez les patients noirs et chez les autres patients et chez les patients jeunes (moins de 65 ans) et plus âgés (plus de 65 ans), et est efficace à tous les niveaux d’hypertension.

Losartan

Le losartan est un antagoniste synthétique oral des récepteurs de l’angiotensine II (type AT_1). L’angiotensine II, vasoconstricteur puissant, est la principale hormone active du système rénine-angiotensine et un déterminant important de la physiopathologie de l’hypertension. L'angiotensine II se lie aux récepteurs AT_1 présents dans de nombreux tissus (muscle lisse vasculaire, glande surrénale, reins et cœur par exemple) et exerce plusieurs actions biologiques importantes, notamment la vasoconstriction et la libération d’aldostérone. L’angiotensine II stimule également la prolifération des cellules musculaires lisses.

Le losartan inhibe sélectivement les récepteurs AT_1. *In vitro* et *in vivo*, le losartan et son métabolite acide carboxylique pharmacologiquement actif (E-3174) inhibent tous les effets physiologiquement pertinents de l’angiotensine II, quelles que soient les sources ou les voies de synthèse.

Le losartan n’a pas d’effet agoniste ou inhibiteur sur d’autres récepteurs hormonaux ou sur les canaux ioniques qui jouent un rôle important dans la régulation cardiovasculaire. De plus, le losartan n’inhibe pas l’ECA (kininase II), l’enzyme qui dégrade la bradykinine. Il n’y a donc pas d'augmentation des effets indésirables induits par la bradykinine.

Lors de l’administration de losartan, la suppression de la rétroaction négative de l’angiotensine II sur la sécrétion de rénine induit une augmentation de l’activité rénine plasmatique (ARP). Cette augmentation entraîne une élévation de l’angiotensine II plasmatique. Malgré ces augmentations, l’activité antihypertensive et la diminution de l’aldostérone plasmatique sont maintenues, ce qui indique une inhibition efficace des récepteurs de l’angiotensine II. Après l’arrêt du losartan, l’ARP et le taux d’angiotensine II reviennent aux valeurs normales dans les trois jours.

Le losartan et son principal métabolite actif ont une affinité beaucoup plus importante pour les récepteurs AT_1 que pour les récepteurs AT_2. Le métabolite actif est 10 à 40 fois plus actif que le losartan à poids égal.

Dans une étude destinée à évaluer spécifiquement l'incidence de la toux chez les patients traités par losartan et chez ceux traités par IEC, celle-ci était comparable chez les patients traités par losartan ou hydrochlorothiazide et était significativement inférieure à celle des patients traités par IEC. De plus, dans une analyse globale de 16 essais cliniques en double aveugle chez 4 131 patients, l'incidence de la toux rapportée spontanément était comparable chez les patients traités par le losartan (3,1 %) et chez ceux traités par placebo (2,6 %) ou hydrochlorothiazide (4,1 %), alors que l'incidence de la toux chez les patients traités par IEC était de 8,8 %.

Chez les patients hypertendus non diabétiques présentant une protéinurie, l’administration de losartan potassique réduit significativement la protéinurie et la fraction excrétée d’albumine et d’IgG. Le losartan maintient le débit de filtration glomérulaire et réduit la fraction de filtration. En général, le losartan induit une diminution de l’uricémie (habituellement 0,4 mg/dl) qui se maintient en cas de traitement au long cours.

Le losartan n'a pas d'effet sur les réflexes automatiques et n'a pas d'effet prolongé sur la noradrénaline plasmatique.

Chez les patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche, des doses de 25 mg et 50 mg de losartan ont eu des effets hémodynamiques et neurohormonaux positifs caractérisés par une augmentation de l'indice cardiaque et des diminutions de la pression capillaire pulmonaire, de la résistance vasculaire systémique, de la pression artérielle systémique moyenne et de la fréquence cardiaque et par une réduction des taux plasmatiques d'aldostérone et de noradrénaline respectivement. La survenue d'hypotension a été dose-dépendante chez ces patients insuffisants cardiaques.

Etudes dans l'hypertension

Dans les études cliniques contrôlées, le losartan administré en une prise par jour chez des patients présentant une hypertension essentielle légère à modérée a induit des réductions statistiquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique. Les mesures tensionnelles effectuées 24 heures après la prise versus 5 à 6 heures après la prise ont montré une diminution de la pression artérielle sur 24 heures ; le rythme diurne naturel a été maintenu. La diminution de la pression artérielle à la fin de l'intervalle séparant deux prises a été de 70 % à 80 % de l'effet observé 5 à 6 heures après la prise.

Chez les patients hypertendus, l'arrêt du losartan n'a pas entraîné d'augmentation subite de la pression artérielle (effet rebond). Malgré la diminution marquée de la pression artérielle, le losartan n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la fréquence cardiaque.

L'efficacité du losartan est comparable chez l'homme et la femme ainsi que chez les patients hypertendus jeunes (moins de 65 ans) et âgés.

Etude LIFE

L'étude LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) était une étude randomisée en triple aveugle, contrôlée contre comparateur actif, menée chez 9 193 patients hypertendus âgés de 55 à 80 ans et présentant une hypertrophie ventriculaire gauche électrocardiographique. Les patients ont été randomisés pour recevoir 50 mg de losartan ou 50 mg d'aténolol une fois par jour.

Si l'objectif de pression artérielle (140/90 mmHg) n'était pas atteint, l'hydrochlorothiazide (12,5 mg) était ajouté en premier lieu puis, si besoin, la dose de losartan ou d'aténolol était ensuite augmentée à 100 mg une fois par jour. D'autres antihypertenseurs, à l'exception des IEC, des antagonistes de l'angiotensine II ou des bêtabloquants ont été ajoutés, si nécessaire, pour atteindre l'objectif tensionnel.

La durée moyenne de suivi a été de 4,8 ans.

Le critère d'évaluation principal était un critère composite de morbi-mortalité cardiovasculaire, mesuré par la réduction de l'incidence combinée de décès cardiovasculaires, d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde. La pression artérielle a été abaissée significativement à des niveaux similaires dans les 2 groupes. Le traitement par le losartan a induit une réduction du risque de 13,0 % (p = 0,021, intervalle de confiance à 95 % 0,77-0,98) par rapport à l'aténolol pour le critère composite principal. Cette réduction a été due essentiellement à une diminution de l'incidence des AVC. Le losartan a réduit le risque d'AVC de 25 % par rapport à l'aténolol (p = 0,001, intervalle de confiance à 95 % 0,63-0,89). L'incidence des décès cardiovasculaires et des infarctus du myocarde n'a pas été significativement différente entre les 2 groupes.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Deux larges essais randomisés et contrôlés [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)] ont permis d'évaluer l'utilisation concomitante d'un IEC avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou souffrant de diabète de type 2, avec atteinte des organes-cibles. L'étude VA NEPHRON D était menée chez des patients souffrant de diabète de

type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont montré aucun effet bénéfique significatif sur les résultats rénaux et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'un risque accru d'hyperkaliémie, d'atteinte rénale aiguë et/ou d'une hypotension a été observé par rapport à la monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques semblables, ces résultats sont également pertinents pour d'autres IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne devraient donc pas être utilisés de façon concomitante chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) visait à évaluer le bénéfice de l'ajout de l'aliskiren à un traitement standard par un IEC ou par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une néphropathie chronique ou de maladies cardiovasculaires, ou les deux.

L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'effets indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les AVC étaient, tous les deux, plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo et les événements indésirables et les événements indésirables graves (hyperkaliémie, hypotension et insuffisance rénale) ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas totalement connu. Les diurétiques thiazidiques agissent sur le mécanisme tubulaire rénal de réabsorption des électrolytes, en augmentant directement l'excrétion du sodium et du chlore en quantités à peu près égales. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique, accroît l'activité rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone et, par voie de conséquence, augmente la perte de potassium urinaire et de bicarbonate, et abaisse les concentrations sériques de potassium. Le lien rénine-aldostérone est médié par l'angiotensine II et donc, l'administration concomitante d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'un diurétique thiazidique tend à inverser la perte de potassium associée à ces diurétiques.

Après administration orale, la diurèse commence dans les 2 heures suivant la prise, elle est maximale après 4 heures environ et elle dure de 6 à 12 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant une durée allant jusqu'à 24 heures.

Cancer de la peau non mélanome :

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'hydrochlorothiazide et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'hydrochlorothiazide (dose cumulative ? 50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (IC 95 % : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (IC 95 % : 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'hydrochlorothiazide : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (IC 95 % : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Losartan

Après administration orale, le losartan est bien absorbé et subit un métabolisme de premier passage, pour former un métabolite acide carboxylique actif et d'autres métabolites inactifs. La biodisponibilité systémique des comprimés de losartan est d'environ 33 %. Les concentrations moyennes de losartan et de son métabolite actif au pic de l'effet sont atteintes en 1 heure et 3 à 4 heures respectivement. La courbe des concentrations plasmatiques du losartan n'est pas modifiée de façon cliniquement significative lorsque le médicament est administré avec un repas normal.

Distribution

Losartan

Le losartan et son métabolite actif sont liés à 99 % au moins aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine. Le volume de distribution du losartan est de 34 litres. Les études chez le rat indiquent que le losartan ne traverse que peu ou pas la barrière hémato-encéphalique.

Hydrochlorothiazide

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

Biotransformation

Losartan

Environ 14 % d'une dose de losartan administrée par voie intraveineuse ou orale sont transformés en son métabolite actif. Après une administration orale et intraveineuse de losartan potassique marqué au ^{14}C, la radioactivité en circulation dans le plasma est attribuée essentiellement au losartan et à son métabolite actif. Une très faible transformation du losartan en son métabolite actif a été observée chez environ 1 % des sujets étudiés.

En plus du métabolite actif, des métabolites inactifs sont formés, notamment deux métabolites majeurs résultant de l'hydroxylation de la chaîne latérale butyle et un métabolite mineur, un N?2 tétrazole?glucuronide.

Elimination

Losartan

Les clairances plasmatiques du losartan et de son métabolite actif sont respectivement d'environ 600 ml/min et 50 ml/min. Les clairances rénales de ces deux composés sont respectivement d'environ 74 ml/min et 26 ml/min. Après administration orale, 4 % environ de la dose de losartan sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 6 % environ sous forme de métabolite actif.

La pharmacocinétique du losartan et de son métabolite actif est linéaire pour des doses orales de losartan potassique allant jusqu'à 200 mg.

Après administration orale, les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif diminuent de façon poly-exponentielle, avec une demi-vie terminale de l'ordre de 2 heures et de 6 à 9 heures, respectivement. En cas d'administration d'une dose de 100 mg en une prise par jour, ni le losartan ni son métabolite actif ne s'accumulent de façon significative dans le plasma.

Le losartan et ses métabolites sont éliminés par voies biliaire et urinaire. Chez l'homme, après administration d'une dose orale de losartan marqué au ^{14}C, environ 35 % de la radioactivité sont

retrouvés dans les urines et 58 % dans les fèces.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé mais est éliminé rapidement par voie rénale. Le suivi des concentrations plasmatiques pendant au moins 24 heures montre que la demi-vie plasmatique varie de 5,6 heures à 14,8 heures. Au moins 61 % de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée dans les 24 heures.

Populations de patients particulières

Losartan-Hydrochlorothiazide

Les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif et l'absorption de l'hydrochlorothiazide chez les patients hypertendus âgés ne sont pas significativement différentes de celles observées chez des patients hypertendus plus jeunes.

Losartan

Après administration orale chez des patients présentant une cirrhose alcoolique légère à modérée, les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif ont été respectivement 5 et 1,7 fois plus élevées que chez le jeune volontaire de sexe masculin.

Des études pharmacocinétiques ont montré que l'ASC du losartan chez les sujets sains de sexe masculin n'est pas différente qu'ils soient japonais ou non. Cependant, l'ASC du métabolite acide carboxylique (E-3174) semble être différente entre les deux groupes, avec une exposition environ 1,5 fois plus élevée chez les sujets japonais comparés aux non-japonais. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'ont mis en évidence aucun risque pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie générale, génotoxicité et de potentiel cancérigène. Le potentiel toxique de l'association losartan/hydrochlorothiazide a été évalué dans des études de toxicité chronique d'une durée pouvant atteindre 6 mois chez le rat et le chien après administration orale et les changements observés avec l'association étaient principalement dus au losartan. L'administration de l'association losartan/hydrochlorothiazide entraîne une diminution des paramètres des globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite), une augmentation de l'urémie, une diminution du poids cardiaque (sans corrélation histologique) et des modifications gastro-intestinales (lésions des muqueuses, ulcères, érosions, hémorragies).

Il n'y a pas de preuve de la tératogénicité chez le rat ou le lapin traité par l'association losartan/hydrochlorothiazide. La toxicité fœtale chez le rat, mise en évidence par une faible augmentation de côtes surnuméraires dans la génération F1, a été observée lorsque les femelles étaient traitées avant et pendant la gestation. Comme il a été observé dans les études avec le losartan seul, les effets indésirables fœtaux et néonataux, incluant toxicité rénale et mort fœtale, sont intervenus lorsque les rates enceintes étaient traitées par l'association losartan/hydrochlorothiazide à la fin de la gestation et/ou pendant l'allaitement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline (E460),

Lactose monohydraté,

Amidon de maïs prégélatinisé,

Stéarate de magnésium (E572),
Hydroxypropylcellulose (E463),
Hypromellose (E464),
Dioxyde de titane (E171),
Laque aluminique de jaune de quinoléine (E104),
Cire de carnauba (E903).
FORTZAAR 100 mg/25 mg contient 8,48 mg (0,216 mEq) de potassium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Plaquettes : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Flacon PEHD : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes : PVC/PE/PVDC avec opercule en aluminium. Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimés et plaquettes prédécoupées (doses unitaires) de 28, 56 et 98 comprimés pour usage hospitalier. Flacons PEHD de 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ORGANON FRANCE
176 RUE MONTMARTRE
75002 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 392 107 7 3 : 7 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

- 34009 351 861 9 5 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

- 34009 351 862 5 6 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

- 34009 371 406 5 2 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

- 34009 561 782 8 5 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

- 34009 392 108 3 4 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

- 34009 371 407 1 3 : 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

- 34009 371 408 8 1 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

- 34009 392 110 8 4 : 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

- 34009 574 502 9 8 : 280 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

- 34009 574 503 5 9 : 100 comprimés en flacon PEHD

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I