

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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) comme substances actives.

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 seulement l'inscription "747" sur une 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

FORTZAAR peut être administré avec d'autres antihypertenseurs.

FORTZAAR doit être avalé avec un verre d'eau.

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

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 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 de 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 100/12,5 (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/mn). Les comprimés de losartan/hydrochlorothiazide ne doivent pas être utilisés chez les patients hémodialysés. Les comprimés de losartan/HCTZ ne doivent absolument pas être utilisés chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn) (voir rubrique 4.4).

Utilisation chez les patients présentant une hypovolémie

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

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques

L'administration de losartan/HCTZ 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 patients âgés.

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/HCTZ ne doit donc pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au losartan, aux dérivés sulfamidés (tels que l'hydrochlorothiazide) ou à l'un des excipients.
- 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 rubrique 4.4 et 4.6)
- Allaitement (voir rubrique 4.6)
- Insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire clairance de la créatinine < 30 ml/mn)
- Anurie.

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).

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/mn. Les diurétiques épargneurs de potassium, les suppléments potassiques et les substituts de sel contenant du potassium ne doivent pas être utilisés en association avec le losartan (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 losartan 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.

Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie ischémique 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.

Différence ethnique

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 de race noire que chez les patients d'autres races, probablement en raison d'une prévalence plus élevée des concentrations en rénine basse dans la population hypertendue de race noire.

Grossesse

FORTZAAR ne doit pas être débuté au cours de la grossesse. A moins que le traitement par losartan/HCTZ 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 FORTZAAR doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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.

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).

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 aigu disséminé a été rapportée avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

Excipient :

Les patients atteints des 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. (voir rubrique 6.1).

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 ou de substituts de sel contenant du potassium 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 de l'angiotensine II. Ces effets sont généralement réversibles.

Autres substances entraînant une hypotension comme les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques, le baclofène, l'amifostine : utilisation concomitante : 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.

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 (probenecid, 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 probenecid 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, biperiden)

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, methotrexate)

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.

Méthylodopa

Une anémie hémolytique a été rapportée dans de rares cas après administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de méthylodopa.

Ciclosporine

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

Digitaliques

Une hypokaliémie et une hypomagnésémie induite par les diurétiques thiazidiques peut favoriser l'apparition d'une arythmie cardiaque liée aux digitaliques

Médicaments modifiant 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 la kaliémie (par exemple, les digitaliques et les anti-arythmiques) et avec les médicaments suivants pouvant provoquer des torsades de pointe (tachycardie ventriculaire), l'hypokaliémie étant un facteur prédisposant aux torsades de pointe :

- antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide),
- antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide),
- certains neuroleptiques : (thioridazine, chlorpromazine, lévomépromazine, trifluoperazine, cyamémazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, halopéridol, dropéridol),
- autres : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, terféfadine, 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 test de laboratoire

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

Carbamazépine

Risque d'hyponatémie 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 IV), corticoïdes, ACTH ou laxatifs stimulants

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

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation du losartan est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation du losartan est contre-indiquée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après une exposition aux IEC au 1^{er} 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 antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister avec cette classe. A moins que le traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 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 losartan doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être débuté.

L'exposition au losartan pendant les 2^{ème} et 3^{ème} 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 aussi rubriques 5.3 "Données de sécurité précliniques").

En cas d'exposition au losartan à partir du 2^{ème} 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 losartan doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

L'hydrochlorothiazide peut réduire le volume plasmatique et le flux sanguin utéroplacentaire. Les diurétiques thiazidiques passent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le sang du cordon. Ils peuvent provoquer des troubles électrolytiques pour le fœtus et d'autres réactions qui ont été observées chez l'adulte. Des cas de thrombocytopenie chez le nouveau-né et de jaunisse chez le fœtus ou le nouveau-né ont été rapportés après que les mères aient été traitées par des diurétiques thiazidiques.

Allaitement

On ne sait pas si le losartan est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, le losartan est excrété dans le lait des rates allaitantes. Les diurétiques thiazidiques passent dans le lait humain et peuvent empêcher la sécrétion lactée. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, FORTZAAR est contre-indiqué au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.3).

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 : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Rare : $\geq 1/10000$, $< 1/1000$

Très rare : $\leq 1/10000$

Inconnue : $\leq 1/10000$

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

Dans les essais cliniques menés avec le losartan 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 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 et hydrochlorothiazide.

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

Affections hépatobiliaires

Rare : hépatite

Investigations

Rare : hyperkaliémie, augmentation des ALAT

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

Losartan

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : anémie, purpura rhumatoïde, ecchymoses, hémolyse

Affection du système immunitaire

Rare : réactions anaphylactiques, angio-œdème, urticaire

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : anorexie, goutte

Affections psychiatriques

Fréquent : insomnie

Peu fréquent : anxiété, troubles anxieux, peur panique, confusion, dépression, anomalie des rêves, troubles du sommeil, somnolence, troubles de la mémoire

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées, étourdissements

Peu fréquent : nervosité, paresthésie, neuropathie périphérique, tremblements, migraine, syncope

Affections oculaires

Peu fréquent : vision trouble, sensation de brûlure/de picotement dans les yeux, conjonctivite, baisse de l'acuité visuelle

Affection de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : vertiges, acouphènes

Affections cardiaques

Peu fréquent : 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)

Affections vasculaires

Peu fréquent : vascularite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : toux, infections des voies respiratoires hautes, congestion nasale, sinusite, troubles des sinus

Peu fréquent : gêne pharyngée, pharyngite, laryngite, dyspnée, bronchite, épistaxis, rhinite, congestion pulmonaire

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleur abdominale, nausées, diarrhée, dyspepsie

Peu fréquent : constipation, douleur dentaire, sécheresse de la bouche, flatulence, gastrite, vomissements

Affections hépatobiliaires

Inconnue : anomalies de la fonction hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : alopecie, dermatite, sécheresse de la peau, érythème, bouffées vasomotrices, photosensibilité, prurit, rash, urticaire, sudation

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Fréquent : crampes musculaires, douleur lombaire, douleur à la jambe, myalgies

Peu fréquent : douleur des bras, gonflement des articulations, douleur des genoux, douleur musculosquelettique, douleur à l'épaule, raideur, arthralgie, arthrite, coxalgie, fibromyalgie, faiblesse musculaire

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : nycturie, mictions fréquentes, infection des voies urinaires

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : baisse de la libido, impuissance

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : asthénie, fatigue, douleur thoracique

Peu fréquent : œdème du visage, fièvre

Investigations

Fréquent : hyperkaliémie, baisse modérée de l'hématocrite et de l'hémoglobine

Peu fréquent : élévation modérée de l'urémie et de la créatinine sérique

Très rare : élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine

Hydrochlorothiazide

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, purpura, thrombopénie

Affections du système immunitaire

Rare : réaction anaphylactique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : anorexie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypokaliémie, hyponatrémie

Affections psychiatriques

Peu fréquent : insomnie

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalalgie

Troubles oculaires

Peu fréquent : vision trouble transitoire, xanthopsie

Affections vasculaires

Peu fréquent : angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : détresse respiratoire incluant pneumopathie et œdème pulmonaire

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : sialadénite, spasmes, irritation gastrique, nausées, vomissements, diarrhée, constipation

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : ictère (cholestase intrahépatique), pancréatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : réactions de photosensibilité, urticaire, syndrome de Lyell

Affections musculo-squelettiques, osseuses, du tissu conjonctif

Peu fréquent : crampes musculaires

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : glycosurie, néphrite interstitielle, anomalie de la fonction rénale, insuffisance rénale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : fièvre, étourdissements

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, en fonction de l'importance du surdosage, sont une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie peut survenir en réponse à une stimulation du système nerveux parasymphatique (vagale). 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, hyponatrémie, hypochlorémie) et la déshydratation dues à une diurèse excessive. Si le patient a pris également 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 : Association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1) et d'un diurétique thiazidique, Antihypertenseur

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, l'association losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg a entraîné une baisse de la pression artérielle diastolique au creux de l'effet en position assise de 13,2 mmHg en moyenne après 12 semaines de traitement.

FORTZAAR est efficace pour faire baisser la pression artérielle chez les hommes et les femmes, chez les patients de race noire et d'autres races 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 AT1). 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 AT1 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 AT1. *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, quelle que soit 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 AT1 que pour les récepteurs AT2. 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 4131 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 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.

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'HCTZ 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.

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

Métabolisme

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 marqué au ¹⁴C, 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.

Élimination

Losartan

Les clairances plasmatiques du losartan et de son métabolite actif sont respectivement d'environ 600 ml/mn et 50 ml/mn. Les clairances rénales de ces deux composés sont respectivement d'environ 74 ml/mn et 26 ml/mn. 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 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 ¹⁴C, environ 35 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et 58 % dans les fèces.

Hydrochlorothiazide

L'HCTZ 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-HCTZ

Les concentrations plasmatiques du losartan et de son métabolite actif et l'absorption de l'HCTZ 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 5 et 1,7 fois plus élevées respectivement que chez le jeune volontaire de sexe masculin.

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 supérieure à 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, ulcère, érosion, hémorragie). 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

Chaque comprimé contient les éléments inactifs suivants :

Cellulose microcristalline (E460),

Lactose monohydraté,

Amidon de maïs pré-gélatinisé,

Stéarate de magnésium (E572),

Hydroxypropylcellulose (E463),

Hypromellose (E464).

FORTZAAR 100 mg/25 mg contient 8,48 mg (0,216 mEq) de potassium

FORTZAAR 100 mg/25 mg contient également du dioxyde de titane (E171), de la laque aluminique de jaune de quinoléine (E104) et de la cire de carnauba (E903)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Plaquettes thermoformées : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Flacons PEHD : A conserver à une température ne dépassant 25°C. A conserver dans le conditionnement primaire d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées PVC/PE/PVDC avec opercule en aluminium. Boîtes de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimés. 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 MARCHÉ

MERCK SHARP DOHME CHIBRET

3 AVENUE HOICHE
75114 PARIS CEDEX 08

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

- 392 107-7 ou 34009 392 107 7 3 : 7 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 351 861-9 ou 34009 351 861 9 5 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 351 862-5 ou 34009 351 862 5 6 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 371 406-5 ou 34009 371 406 5 2 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 561 782-8 ou 34009 561 782 8 5 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 392 108-3 ou 34009 392 108 3 4 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 371 407-1 ou 34009 371 407 1 3 : 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 371 408-8 ou 34009 371 408 8 1 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 392 110-8 ou 34009 392 110 8 4 : 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 574 502-9 ou 34009 574 502 9 8 : 280 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 574 503-5 ou 34009 574 503 5 9 : 100 comprimés en flacon PEHD

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé

Losartan potassique et hydrochlorothiazide.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Plaquettes thermoformées :

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimés pelliculés.

Flacon :

100 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Plaquette thermoformée : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Flacon : A conserver dans le conditionnement primaire d'origine. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

MERCK SHARP DOHME CHIBRET
3 AVENUE HOICHE
75114 PARIS CEDEX 08

Exploitant

MERCK SHARP DOHME CHIBRET
3 AVENUE HOICHE
75114 PARIS CEDEX 08

Fabricant

MERCK SHARP & DOHME LIMITED
SHOTTON LANE - CRAMLINGTON - NORTHUMBERLAND NE23 3 JU
ANGLETERRE
ou

LABORATOIRES MERCK SHARP & DOHME CHIBRET
200 BOULEVARD E. CLEMENTEL
63018 CLERMONT FERRAND CEDEX
ou

LABORATOIRES MERCK SHARP & DOHME CHIBRET
ROUTE DE MARSAT
LIEU-DIT MIRABEL
RIOM
63963 CLERMONT FERRAND CEDEX 9
ou

MERCK SHARP & DOHME B.V.
WAARDERWEG 39
2031 BN HAARLEM
P.O. BOX 581
2003 PC HAARLEM
PAYS-BAS

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes thermoformées.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé

Losartan potassique et hydrochlorothiazide.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

MERCK SHARP DOHME CHIBRET

Exploitant

MERCK SHARP DOHME CHIBRET

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé

Losartan potassique et hydrochlorothiazide.

Voie orale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

100 comprimés.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé

Losartan potassique et hydrochlorothiazide.

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment utiliser FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

FORTZAAR est une combinaison d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (losartan) et d'un diurétique (hydrochlorothiazide).

Indications thérapeutiques

FORTZAAR est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle (pression sanguine élevée).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au losartan, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des autres composants de ce médicament,
- si vous êtes allergique (hypersensible) aux autres dérivés sulfamide (par exemple autres diurétiques thiazidiques, certains antibactériens tels que le cotrimoxazole ; si vous n'êtes pas sûr, demandez à votre médecin),
- si vous êtes enceinte ou pensez que vous pouvez l'être, ou si vous envisagez une grossesse (voir également "Grossesse et allaitement"),
- si vous allaitez,
- si votre fonction hépatique est gravement dégradée,

- si votre fonction rénale est gravement dégradée ou si vos reins ne produisent plus d'urine,
- si vous avez un faible taux de potassium ou de sodium ou un taux élevé de calcium qui ne peuvent pas être corrigés par un traitement,
- si vous souffrez de goutte.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé :

- si vous avez déjà eu un gonflement du visage, des lèvres, de la gorge ou de la langue,
- si vous prenez des diurétiques,
- si vous faites un régime sans sel,
- si vous avez ou avez eu des vomissements importants et/ou des diarrhées,
- si vous avez une insuffisance cardiaque,
- si vous avez un rétrécissement des artères rénales (sténose artérielle rénale) ou avez un rein fonctionnel unique, ou si vous avez récemment reçu une transplantation rénale,
- si vous avez un rétrécissement des artères (athérosclérose), de l'angine de poitrine (douleur thoracique du fait d'une fonction cardiaque limitée),
- si vous avez une sténose des valves aortique ou mitrale (rétrécissement des valves cardiaques) ou une cardiomyopathie hypertrophique (une maladie induisant un épaississement du muscle cardiaque),
- si vous êtes diabétique,
- si vous avez de la goutte,
- si vous avez ou avez eu des problèmes allergiques, d'asthme ou une maladie donnant des douleurs des articulations, rash cutané et fièvre (lupus érythémateux disséminé),
- si vous avez un taux élevé de calcium ou bas de potassium, ou si vous suivez un régime pauvre en potassium,
- si vous devez subir une anesthésie (même chez le dentiste) ou une intervention chirurgicale ou si vous allez faire des tests pour vérifier votre fonction parathyroïdienne, vous devez informer votre médecin ou l'équipe médicale que vous prenez du losartan potassique et de l'hydrochlorothiazide.
- si vous avez une hyperaldostéronémie primaire (un syndrome associé à une augmentation de la sécrétion d'aldostérone suite à une anomalie des glandes surrénales).

Interactions avec d'autres médicaments

Prise d'autres médicaments :

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les diurétiques tels que l'hydrochlorothiazide contenu dans FORTZAAR peuvent interagir avec d'autres médicaments. Les préparations à base de lithium ne doivent pas être prises simultanément avec FORTZAAR sans contrôle étroit de votre médecin. Des précautions particulières (telles que contrôles sanguins) peuvent être appropriées si vous prenez des suppléments potassiques, substituts de sel contenant du potassium, des médicaments épargneurs de potassium, d'autres diurétiques, certains laxatifs, des médicaments pour le traitement de la goutte, des médicaments pour contrôler le rythme cardiaque ou pour le diabète (antidiabétiques oraux ou insuline). Il est aussi important pour votre médecin de savoir si vous prenez d'autres médicaments pour abaisser la pression sanguine, des stéroïdes, des médicaments pour le traitement du cancer, des antalgiques, des médicaments pour le traitement d'infections fongiques, des médicaments contre l'arthrose, des résines utilisées pour lutter contre un taux important de cholestérol telles que cholestyramine, des médicaments myorelaxants, des somnifères, des opioïdes tels que la morphine, des amines pressives telles que l'adrénaline ou d'autres médicaments de la même classe.

Informez aussi votre médecin si vous devez recevoir des produits de contraste iodés.

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

Il est conseillé de ne pas boire d'alcool en prenant FORTZAAR. L'association alcool/FORTZAAR peut augmenter les effets de chacun d'eux.

Des quantités excessives de sel dans l'alimentation peuvent neutraliser l'effet de FORTZAAR.

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

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas prendre FORTZAAR pendant les 12 premières semaines de la grossesse et vous ne devez absolument pas le prendre à partir de la 13^e semaine car il est possible que son utilisation pendant la grossesse soit nocive pour le bébé.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte au cours de votre traitement par FORTZAAR, parlez-en immédiatement à votre médecin. Un autre traitement adapté doit être prescrit d'avance si vous envisagez une grossesse.

Vous ne devez pas prendre FORTZAAR si vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Utilisation chez les enfants et adolescents

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de FORTZAAR chez les enfants. Par conséquent, FORTZAAR ne doit pas être donné aux enfants.

Personnes âgées

FORTZAAR marche tout aussi bien et est tout aussi bien toléré par les patients adultes plus âgés et chez les patients adultes plus jeunes. La plupart des patients plus âgés ont besoin de la même dose que les patients plus jeunes.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Lors de l'initiation du traitement par ce médicament, vous ne devez pas pratiquer d'activités demandant une attention particulière (telles que la conduite d'une voiture ou l'utilisation de machines dangereuses) tant que vous ne savez pas comment vous tolérez ce médicament.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé :

FORTZAAR contient du lactose. Si votre médecin vous a informé que vous ne pouvez pas tolérer certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Votre médecin décidera de la posologie appropriée de FORTZAAR en fonction de votre état et si vous prenez d'autres médicaments. Il est important de continuer à prendre FORTZAAR aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit, cela permettra un contrôle régulier de votre pression sanguine.

Hypertension

La posologie habituelle pour la plupart des patients hypertendus est de un comprimé de HYZAAR 50 mg/12,5 mg une fois par jour pour contrôler votre pression artérielle sur une période de 24 heures. Cette dose peut être augmentée à 2 comprimés une fois par jour de HYZAAR 50 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ou changée à 1 comprimé par jour de FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé (un dosage plus important). La dose maximum par jour est de 2 comprimés par jour de HYZAAR 50 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé ou de 1 comprimé par jour de FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :

En cas de surdosage, vous devez immédiatement consulter votre médecin pour une prise en charge médicale rapide. Un surdosage peut provoquer une chute de la pression sanguine, des palpitations, un ralentissement du pouls, des changements de la composition du sang et une déshydratation.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé

Essayez de prendre FORTZAAR quotidiennement tel que prescrit. Néanmoins, si vous avez oublié de prendre une dose, ne prenez pas de dose double et prenez la dose suivante au moment habituel le lendemain.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé :

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, FORTZAAR 100 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Si vous ressentez l'effet suivant, arrêtez de prendre FORTZAAR, comprimés et informez immédiatement votre médecin ou allez aux urgences de l'hôpital le plus proche :

une réaction allergique grave (éruption cutanée, démangeaisons, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge qui peut entraîner des difficultés à avaler ou à respirer).

C'est un effet secondaire grave mais rare qui peut survenir chez plus d' 1 patient sur 10 000 mais moins d'1 patient sur 1000. Vous pouvez avoir besoin de soins médicaux ou d'une hospitalisation en urgence.

Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés :

Fréquents (survenant chez moins d'1 patient sur 10 mais plus d'1 patient sur 100)

- toux, infection des voies respiratoires supérieures, congestion du nez, sinusite, problèmes de sinus,
- diarrhée, douleur abdominale, nausées, indigestion,
- douleurs musculaires ou crampes, douleur de la jambe, douleur dorsale,
- insomnie, maux de tête, étourdissement,
- faiblesse, fatigue, douleurs thoraciques,
- augmentation des taux de potassium (pouvant entraîner un rythme cardiaque anormal), diminution de l'hémoglobine.

Peu fréquents (survenant chez moins d'1 patient sur 100 mais plus d'1 patient sur 1000)

- anémie, boutons rouges ou marrons sur la peau (parfois particulièrement sur les pieds, les jambes, les bras et sur les fesses, avec douleur des articulations, gonflement des mains et des pieds, et douleurs de l'estomac), diminution des globules blancs, problème de coagulation et bleus,
- perte d'appétit, augmentation du taux d'acide urique et crise de goutte, augmentation du taux de sucre sanguin, taux anormaux d'électrolytes dans le sang.
- anxiété, nervosité, troubles paniques (attaques de panique récurrentes), confusion, dépression, rêves anormaux, troubles du sommeil, somnolence, troubles de la mémoire,
- picotements ou sensations similaires, douleurs dans les extrémités, tremblements, migraine, évanouissement,
- vision trouble, sensation de brûlure ou de picotement dans les yeux, conjonctivite, dégradation de la vision, vision jaune,
- tintements, bourdonnements, grondement ou cliquetis dans les oreilles,
- pression sanguine basse qui peut être associée à des changements posturaux (sensation de tête légère ou faiblesse en se levant, angine de poitrine (douleur thoracique), battements du cœur anormaux, accident vasculaire cérébral (accident ischémique transitoire), attaque cardiaque, palpitations,
- inflammation des vaisseaux sanguins qui est souvent associée à une éruption cutanée ou des bleus,

- mal de gorge, essoufflement, bronchite, pneumonie, eau dans les poumons (ce qui entraîne une difficulté à respirer), saignement de nez, écoulement nasal, congestion,
- constipation, flatulence, troubles gastriques, spasmes de l'estomac, vomissements, sécheresse de la bouche, inflammation des glandes salivaires, mal de dents,
- jaunisse (jaunissement des yeux et de la peau), inflammation du pancréas,
- urticaire, démangeaisons, inflammation de la peau, éruption cutanée, rougeurs de la peau, hypersensibilité à la lumière, peau sèche, bouffées de chaleur, transpiration, perte de cheveux,
- douleur dans les bras, épaules, hanches, genoux ou autres articulations, gonflement des articulations, raideur, faiblesse musculaire,
- mictions fréquentes y compris la nuit, anomalies de la fonction rénale, y compris l'inflammation des reins, infection urinaire, sucre dans les urines,
- diminution de l'appétit sexuel, impuissance,
- gonflement du visage, fièvre.

Rare : (survenant chez plus d'1 patient sur 10 000 mais moins d'1 patient sur 1 000)

- Hépatite (inflammation du foie), anomalies de la fonction hépatique.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé ?

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

Date de péremption

Ne pas utiliser FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois indiqué.

Conditions de conservation

Conserver FORTZAAR dans l'emballage d'origine. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. La plaquette thermoformée doit être ouverte juste avant de prendre le médicament.

Conserver le flacon soigneusement fermé. Conserver le flacon à une température ne dépassant pas 25°C.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé ?

Les substances actives sont : le losartan potassique et l'hydrochlorothiazide.

FORTZAAR 100 mg/25 mg contient 100 mg de losartan potassique et 25 mg d'hydrochlorothiazide comme substances actives.

Les autres composants sont :

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose, hypromellose.

FORTZAAR 100 mg/25 mg contient 8,48 mg (0,216 mEq) de potassium.

FORTZAAR 100 mg/25 mg contient aussi du dioxyde de titane (E171), de la laque aluminique de jaune de quinoléine (E104) et de la cire de carnauba (E903).

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que FORTZAAR 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?

FORTZAAR 100 mg/25 mg est présenté sous forme de comprimés pelliculés sécables ou non sécables

FORTZAAR est disponible dans les présentations suivantes :

FORTZAAR 100 mg/25 mg : Plaquettes thermoformées PVC/PE/PVDC avec opercule en aluminium. Boîtes de 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ou 280 comprimés. Flacons PEHD de 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

MERCK SHARP DOHME CHIBRET

3 AVENUE HOICHE
75114 PARIS CEDEX 08

Exploitant

MERCK SHARP DOHME CHIBRET

3 AVENUE HOICHE
75114 PARIS CEDEX 08

Fabricant

MERCK SHARP & DOHME LIMITED

SHOTTON LANE - CRAMLINGTON - NORTHUMBERLAND NE23 3 JU
ANGLETERRE
ou

LABORATOIRES MERCK SHARP & DOHME CHIBRET

200 BOULEVARD E. CLEMENTEL
63018 CLERMONT FERRAND CEDEX
ou

LABORATOIRES MERCK SHARP & DOHME CHIBRET

ROUTE DE MARSAT
LIEU-DIT MIRABEL
RIOM
63963 CLERMONT FERRAND CEDEX 9
ou

MERCK SHARP & DOHME B.V.

WAARDERWEG 39
2031 BN HAARLEM
P.O. BOX 581
2003 PC HAARLEM
PAYS-BAS

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.