

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MYLAN-IRBESARTAN HCTZ

Comprimés d'irbesartan et hydrochlorothiazide

150/12,5 mg, 300/12,5 mg et 300/25 mg

Norme du fabricant

Bloqueur des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II et diurétique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : le 24 Novembre 2015

N° de contrôle de la présentation : 189365

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| RÉACTIONS INDÉSIRABLES..... | 9 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 15 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 22 |
| SURDOSAGE..... | 24 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 24 |
| CONSERVATION ET STABILITÉ | 28 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 28 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 30 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 30 |
| ÉTUDES CLINIQUES | 30 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 34 |
| TOXICOLOGIE | 35 |
| RÉFÉRENCES | 45 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 46 |

Pr MYLAN-IRBESARTAN HCTZ

Comprimés d'irbesartan et hydrochlorothiazide

150/12,5 mg, 300/12,5 mg et 300/25 mg

Norme du fabricant

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Tous les ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|---|
| Orale | Comprimés / 150/12,5 mg 300/12,5 mg, 300/25 mg | <p>Les comprimés Mylan-Irbesartan HCTZ à 150 mg/12,5 mg et à 300 mg/12,5 mg : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polydextrose, polyéthylène glycol, povidone, dioxyde de titane, et triacétine.</p> <p>Les comprimés Mylan-Irbesartan HCTZ à 150 mg/12,5 mg et à 300 mg/12,5 mg : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, povidone et dioxyde de titane.</p> |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Mylan-Irbesartan HCTZ (irbesartan et hydrochlorothiazide) est indiqué :

- dans le traitement de l'hypertension essentielle lorsqu'un traitement d'association est approprié (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- dans le traitement initial de l'hypertension essentielle grave (TAD en position assise ≥ 110 mm Hg), chez les patients pour qui les bienfaits d'une réduction rapide de la tension artérielle surpassent le risque associé à l'amorce d'un traitement d'association (voir ESSAIS CLINIQUES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Mylan-Irbesartan HCTZ n'est pas indiqué dans le traitement initial de l'hypertension essentielle légère à modérée.

Personnes âgées (> 65 ans) : Lors des études cliniques, on n'a observé aucune différence globale, en termes d'efficacité et d'innocuité, entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de Mylan-Irbesartan HCTZ n'ont pas été établies (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières).

CONTRE-INDICATIONS

Mylan-Irbesartan HCTZ est contre-indiqué :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité au médicament ou à l'un des excipients du produit. Consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Chez les patients présentant une hypersensibilité à d'autres médicaments dérivés des sulfamides, car il contient de l'hydrochlorothiazide.
- Chez les patients souffrant d'anurie.
- Chez les femmes enceintes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières, Femmes enceintes.)
- Chez les femmes qui allaitent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières, Femmes qui allaitent.)
- En association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients souffrant de diabète sucré (de type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale, Insuffisance rénale; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène).
- En association avec des inhibiteurs ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) chez les patients présentant une néphropathie diabétique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale, Insuffisance rénale; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène).
- Chez les patients atteints d'une des maladies héréditaires rares suivantes : intolérance au galactose, déficience en lactase de Lapp et malabsorption du glucose ou du galactose (étant donné que les comprimés de Mylan-Irbesartan HCTZ contiennent du lactose).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation de bloqueurs des récepteurs AT₁ de l'angiotensine (BRA) au cours de la grossesse peut entraîner la morbidité et même la mort chez le fœtus. En cas de grossesse, on devrait interrompre le plus tôt possible l'administration de Mylan-Irbesartan HCTZ. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières).

Généralités

Les effets de l'irbesartan sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés, mais compte tenu de ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que l'irbesartan altère ces fonctions. Toutefois, puisque des étourdissements ou de la fatigue peuvent se manifester lors d'un traitement antihypertenseur, il faut en tenir compte lorsqu'on s'engage dans de telles activités.

Appareil cardiovasculaire

Hypotension

On a signalé, à l'occasion, une hypotension symptomatique après l'administration de l'irbesartan et, dans certains cas, après la prise de la première dose. L'hypotension se manifestera plus vraisemblablement chez des patients qui présentent une déplétion volumique induite par un diurétique, un régime hyposodé, la dialyse, la diarrhée ou des vomissements. Chez ces patients, on devrait amorcer le traitement sous étroite surveillance médicale en raison du risque de chute de la tension artérielle (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il faut aussi tenir compte de ce phénomène chez les patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie vasculaire cérébrale chez lesquels une baisse excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Sténose valvulaire

En raison de certaines présomptions théoriques, on peut se préoccuper du fait que les patients souffrant d'une sténose aortique pourraient être particulièrement exposés au risque d'une irrigation coronarienne réduite lorsqu'ils sont traités par des vasodilatateurs parce que, dans leur cas, on n'assiste pas à une réduction aussi marquée de la postcharge.

Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)

Des recherches ont indiqué que l'administration concomitante de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA), comme le composant irbesartan de Mylan-Irbesartan HCTZ, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) avec l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou 2) ou souffrant d'insuffisance rénale de modérée à grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m²). Par conséquent, l'emploi concomitant de Mylan-Irbesartan HCTZ et de médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'utilisation de Mylan-Irbesartan HCTZ en association avec un inhibiteur de l'ECA est contre-indiquée chez les patients qui présentent une néphropathie diabétique (voir CONTRE-INDICATIONS).

De plus, l'emploi concomitant de BRA, y compris le composant irbesartan de Mylan-Irbesartan HCTZ, avec d'autres bloqueurs du SRA, comme les inhibiteurs ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandé pour les autres patients étant

donné qu'un tel traitement a été associé à une augmentation de la fréquence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Système endocrinien/métabolisme

Les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner des déséquilibres hydriques ou électrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). L'évaluation périodique du taux sérique d'électrolytes s'impose à intervalles appropriés pour déceler d'éventuels déséquilibres.

Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion de calcium, ce qui peut entraîner une légère élévation intermittente des concentrations sériques de calcium. Si on prescrit du calcium ou un médicament d'épargne calcique (p. ex. un traitement à la vitamine D), on devrait suivre de près les taux sériques de calcium et adapter la dose de calcium en conséquence. L'hypercalcémie marquée évoque la possibilité d'une hyperparathyroïdie. On devrait arrêter le traitement par les diurétiques thiazidiques avant d'effectuer des épreuves de la fonction parathyroïdienne.

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

Chez certains patients, les diurétiques thiazidiques entraînent l'hyperuricémie et peuvent déclencher une crise aiguë de goutte.

Lors du traitement par un diurétique thiazidique, les besoins en insuline des patients diabétiques peuvent être modifiés et un diabète sucré latent pourrait devenir manifeste.

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

Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser les concentrations sériques de PBI sans qu'il y ait de signes de dysfonctionnement thyroïdien.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Les diurétiques thiazidiques devraient être administrés avec prudence aux patients souffrant d'insuffisance hépatique ou de maladie hépatique évolutive, puisque de légères modifications de l'équilibre hydroélectrolytique peuvent précipiter le coma hépatique.

Système immunitaire

Réaction d'hypersensibilité

Les patients ayant ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique peuvent manifester des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide.

Lupus érythémateux aigu disséminé

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

Œil

Myopie aiguë et glaucome secondaire aigu à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut causer une réaction idiosyncrasique pouvant entraîner une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire d'apparition subite se manifestant généralement dans les heures ou les semaines suivant le début de la prise du médicament. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vision. Le principal traitement consiste à cesser la prise du médicament le plus rapidement possible. Il est possible qu'un traitement médical ou chirurgical immédiat doive être envisagé si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque du glaucome aigu à angle fermé pourraient comprendre notamment des antécédents d'allergie aux sulfamides ou aux pénicillines.

Fonction rénale

Azotémie

L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver l'azotémie. Les effets du médicament peuvent s'accumuler chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Si l'azotémie et l'oligurie s'aggravent au cours du traitement d'une insuffisance rénale évolutive grave, on doit cesser l'administration du diurétique.

Insuffisance rénale

Par suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), on a noté des modifications de la fonction rénale chez les sujets prédisposés. En effet, chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du SRAA, par exemple, ceux présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose unilatérale dans le cas d'un rein solitaire ou ceux souffrant d'insuffisance cardiaque grave, on a associé le traitement par des médicaments qui inhibent ce système à l'apparition d'une oligurie ou d'une azotémie évolutive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les sujets prédisposés, l'administration concomitante d'un diurétique pourrait accroître le risque.

L'emploi de BRA, y compris le composant irbesartan de Mylan-Irbesartan HCTZ, ou d'inhibiteurs ECA avec des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale de modérée à grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m²). (Voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène).

L'emploi de BRA, y compris le composant irbesartan de Mylan-Irbesartan HCTZ, en association avec un inhibiteur ECA est contre-indiqué chez les patients présentant une néphropathie diabétique en raison du risque d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA]).

Lors du traitement par l'irbesartan, une évaluation appropriée de la fonction rénale s'impose.

Les diurétiques thiazidiques devraient être administrés avec prudence.

Puisqu'il renferme de l'hydrochlorothiazide, Mylan-Irbesartan HCTZ (irbesartan et hydrochlorothiazide) n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min).

Populations particulières

Femmes enceintes

Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine (SRAA), administrés à des femmes enceintes, peuvent entraîner, chez le fœtus ou le nouveau-né, la morbidité et même la mort. En cas de grossesse, on devrait interrompre le plus tôt possible l'administration d'irbesartan/hydrochlorothiazide.

L'utilisation d'un BRA pendant la grossesse est déconseillée. Les données épidémiologiques sur le risque de tératogénicité suivant l'exposition aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (une autre classe de médicaments agissant sur le SRAA) durant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes. Toutefois, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Étant donné les données actuellement disponibles sur le risque pendant le traitement avec un BRA, des risques semblables pourraient exister pour cette classe de médicaments. Les patientes qui souhaitent devenir enceintes doivent prendre un traitement antihypertenseur de rechange, dont le profil d'innocuité a été établi durant la grossesse. En cas de grossesse, le traitement par un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II doit être interrompu sur-le-champ, et, le cas échéant, un traitement de rechange doit être instauré.

L'utilisation de BRA au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse est associée à une fœtotoxicité chez l'humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, ossification du crâne, retard) et à une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

On devrait suivre de près l'état des nourrissons ayant été exposés *in utero* à un BRA pour déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, on devrait s'attacher à la normalisation de la tension artérielle et de l'irrigation rénale. Une transfusion d'échange peut s'avérer nécessaire pour renverser l'hypotension ou pour suppléer à une fonction rénale altérée. Cependant, le peu de données sur ces procédures n'a pas montré de bienfait clinique significatif. L'irbesartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

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

indésirables qui sont survenues chez les adultes. Les diurétiques ne préviennent pas l'apparition de toxémie durant la grossesse et aucune donnée satisfaisante ne prouve qu'ils soient utiles dans le traitement de cette affection.

Femmes qui allaitent

On ne sait pas si l'irbesartan est excrété dans le lait maternel. Cependant, on a décelé des taux importants de radioactivité dans le lait des rates allaitantes. Les diurétiques thiazidiques sont excrétés dans le lait maternel. L'administration de doses élevées de thiazides entraînant une diurèse intense peut inhiber la production de lait. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et que le risque d'affecter gravement le nourrisson allaité au sein est possible, le médecin devrait décider s'il faut arrêter l'allaitement au sein ou l'administration du médicament, compte tenu de l'importance du médicament pour la mère.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) :

Parmi les 2 650 patients hypertendus ayant reçu l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide pendant les études cliniques, 618 étaient âgés ≥ 65 ans. On n'a observé aucune différence globale, liée à l'âge, en ce qui a trait aux effets secondaires; toutefois, on ne peut écarter le risque d'une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité de l'association irbesartan et hydrochlorothiazide a été évaluée chez plus de 2 746 patients atteints d'hypertension essentielle, dont 968 ont été traités pendant ≥ 1 an..

Les céphalées (11,0 %) ont été la réaction indésirable (EIs) le plus couramment signalée (chez ≥ 10 % des patients traités par l'association irbesartan/hydrochlorothiazide) et elles se sont manifestées plus fréquemment dans le groupe sous placebo (16,1 %).

Les EIs entraînant le plus couramment une intervention clinique (abandon de l'association irbesartan/hydrochlorothiazide) ont été les étourdissements (0,7 %) et les céphalées (0,7 %). L'hypotension se manifeste plus vraisemblablement chez des patients qui présentent une déplétion volumique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire : Hypotension).

La syncope et l'hypotension, effets indésirables potentiellement graves, ont été rarement signalées chez les sujets recevant de l'irbesartan lors d'études cliniques contrôlées.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Hypertension

Lors d'études cliniques contrôlées par placebo, on a interrompu le traitement en raison d'une réaction indésirable, observée en clinique ou en laboratoire, chez 3,6 % des patients traités par l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide, par rapport à 6,8 % des patients recevant le placebo.

Sans égard à leur lien avec le médicament, les EIs qui se sont manifestés lors des études cliniques contrôlées par placebo, chez ≥ 1 % des patients ayant reçu l'association irbesartan/hydrochlorothiazide sont les suivants :

Tableau 1 : Effets indésirables, sans égard à leur lien avec le médicament, qui se sont manifestés, lors d'études cliniques contrôlées par placebo, chez ≥ 1 % des patients ayant reçu l'association irbesartan/ hydrochlorothiazide

| | Irbesartan/ HCTZ n = 898 (%) | Irbesartan n = 400 (%) | HCTZ n = 380 (%) | Placebo n = 236 (%) |
|--|---|---------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| <i>Appareil cardiovasculaire</i> | | | | |
| Œdème | 3,1 | 1,5 | 1,6 | 2,5 |
| Tachycardie | 1,2 | 0,5 | 0,5 | 0,4 |
| <i>Peau</i> | | | | |
| Rash | 1,2 | 1,8 | 3,2 | 1,7 |
| <i>Appareil gastro-intestinal</i> | | | | |
| Nausées / vomissements | 3,2 | 1,5 | 2,4 | 0,4 |
| Dyspepsie | 2,1 | 0,3 | 1,6 | 0,8 |
| Diarrhée | 2,1 | 2,8 | 1,1 | 3,4 |
| Douleurs abdominales | 1,7 | 1,5 | 1,6 | 0,8 |
| <i>Organisme entier</i> | | | | |
| Fatigue | 6,5 | 4,0 | 3,2 | 3,0 |
| Grippe | 2,8 | 2,0 | 1,8 | 1,3 |
| Douleurs thoraciques | 1,8 | 1,5 | 1,6 | 1,3 |
| <i>Système immunitaire</i> | | | | |
| Allergie | 1,1 | 0,5 | 0,5 | 0 |
| <i>Appareil locomoteur</i> | | | | |
| Douleurs musculosquelettiques | 6,5 | 6,0 | 9,7 | 4,7 |
| Crampes musculaires | 1,0 | 0,8 | 2,1 | 1,3 |
| <i>Système nerveux</i> | | | | |
| Céphalées | 11 | 9,3 | 11,6 | 16,1 |
| Étourdissements | 7,6 | 5,5 | 4,7 | 4,2 |
| Étourdissements orthostatiques | 1,1 | 1,0 | 0,8 | 0,4 |
| Anxiété / nervosité | 1,0 | 1,0 | 0,5 | 1,7 |
| <i>Reins et appareil génito-urinaire</i> | | | | |
| Mictions anormales | 1,9 | 0,5 | 2,1 | 0,8 |
| Infection des voies urinaires | 1,6 | 1,5 | 2,4 | 2,5 |
| <i>Appareil respiratoire</i> | | | | |
| IVRS | 5,6 | 8,3 | 7,1 | 5,5 |
| Anomalies des sinus | 2,9 | 4,5 | 3,2 | 4,7 |
| Toux | 2,2 | 2,3 | 2,6 | 3,0 |
| Pharyngite | 2,1 | 2,3 | 2,9 | 1,7 |
| Rhinite | 1,9 | 2,0 | 1,6 | 2,5 |

Hypertension grave

Lors d'une étude clinique menée chez des patients souffrant d'hypertension grave (TAD en position assise ≥ 110 mm Hg), les EIs signalés au cours du suivi d'une durée de sept semaines étaient similaires dans l'ensemble à ceux des patients ayant reçu un traitement initial par l'association irbesartan/hydrochlorothiazide ou par l'irbesartan.

Tableau 2 : Effets indésirables les plus courants, sans égard à leur lien avec le médicament, qui se sont manifestés, lors d'études cliniques contrôlées, chez ≥ 1 % des patients souffrant d'hypertension grave ayant reçu l'association irbesartan/hydrochlorothiazide

| | Nombre (%) de sujets Irbesartan/HCTZ N = 468 | Nombre (%) de sujets Irbesartan N = 227 |
|---|---|--|
| Céphalées | 19 (4,1) | 15 (6,6) |
| Étourdissements | 16 (3,4) | 9 (4,0) |
| Rhinopharyngite | 8 (1,7) | 10 (4,4) |
| Bronchite | 6 (1,3) | 6 (2,6) |
| Fatigue | 6 (1,3) | 1 (0,4) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 6 (1,3) | 4 (1,8) |
| Dysfonctionnement érectile | 5 (1,1) | 0 |
| Nausées | 5 (1,1) | 5 (2,2) |
| Diarrhée | 4 (0,9) | 3 (1,3) |
| Sinusite | 4 (0,9) | 3 (1,3) |
| Toux | 3 (0,6) | 4 (1,8) |
| Spasmes musculaires | 2 (0,4) | 3 (1,3) |

Les fréquences des EIs prédéfinis, signalés dans le groupe sous l'association irbesartan/hydrochlorothiazide et dans le groupe sous irbesartan, ont été respectivement les suivantes : syncope, 0 %, dans les deux groupes; hypotension, 0,6 % et 0 %; étourdissements, 3,6 % et 4,0 %; céphalées, 4,3 % et 6,6 %; hyperkaliémie, 0,2 % et 0 % et hypokaliémie, 0,6 % et 0,4 %.

Le taux d'abandons en raison des EIs a été de 1,9 % dans le groupe sous l'association irbesartan/hydrochlorothiazide et de 2,2 % dans celui sous irbesartan.

Irbesartan seul

De plus, on a noté chez moins de 1 % des patients recevant l'irbesartan, les effets suivants qui pourraient être importants et qui pourraient ou non être reliés au médicament :

Organisme entier : frissons, oedème facial, fièvre, oedème des membres supérieurs.

Appareil cardiovasculaire : angine de poitrine, arythmies et troubles de la conduction, souffle cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, bouffées vasomotrices, insuffisance cardiaque, hypertension, crise hypertensive, infarctus du myocarde, syncope.

Peau : dermatite, ecchymose, érythème, érythème facial, photosensibilité, prurit, urticaire.

Glandes endocrines : goutte, modification de la libido, dysfonctionnement sexuel.

Appareil gastro-intestinal : distension abdominale, constipation, flatulence, gastroentérite, hépatite.

Appareil locomoteur : arthrite, bursite, enflure des membres, raideur des articulations, crampes musculaires, faiblesse musculaire, douleur musculo-squelettique au thorax, trauma musculo-squelettique, myalgie.

Système nerveux : accident vasculaire cérébral, dépression, troubles émotionnels, engourdissement, paresthésie, troubles du sommeil, somnolence, accès ischémique transitoire, tremblements, vertiges.

Reins et appareil génito-urinaire : miction anormale, affection de la prostate.

Appareil respiratoire : congestion, dyspnée, épistaxis, congestion pulmonaire, trachéobronchite, respiration sifflante.

Cinq sens classiques : conjonctivite, otite, douleur otique, anomalie de l'ouïe, altération du goût, troubles de la vision.

Hydrochlorothiazide seul

Voici d'autres effets indésirables qui ont été signalés au sujet de l'hydrochlorothiazide, sans égard à leur relation avec le médicament :

Organisme entier : faiblesse.

Appareil gastro-intestinal : crampes, irritation gastrique, ictère (ictère cholestatique intrahépatique), pancréatite, sialoadénite.

Sang : agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie.

Hypersensibilité : réactions anaphylactiques, fièvre, angéite nécrosante (vascularite et vascularite cutanée), photosensibilité, purpura, détresse respiratoire (y compris pneumonie et oedème pulmonaire), urticaire.

Métabolisme : glycosurie, hyperglycémie, hyperuricémie.

Appareil locomoteur : spasmes musculaires.

Système nerveux/Psychiatrie : agitation.

Reins : néphrite interstitielle, dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale.

Peau : érythème polymorphe (y compris syndrome de Stevens-Johnson), dermatite exfoliatrice (y compris syndrome de Lyell).

Cinq sens classiques : vision trouble (transitoire), xanthopsie.

Anomalies des résultats hématologiques et biologiques

IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE

Tests d'exploration fonctionnelle hépatique : On a noté, à l'occasion, des élévations des concentrations d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine sérique. Parmi les patients souffrant d'hypertension essentielle qui ont reçu l'association irbesartan/hydrochlorothiazide en monothérapie, un seul a abandonné le traitement en raison d'une élévation des enzymes hépatiques.

Créatinine et azote uréique : On a observé de légères élévations de l'azote uréique des concentrations de créatinine sérique chez 2,3 % des patients. L'élévation de l'azote uréique n'a dicté l'arrêt du traitement chez aucun patient. On a abandonné le traitement chez un patient présentant une légère élévation des concentrations de créatinine sérique.

IRBESARTAN

Tests d'exploration fonctionnelle hépatique : Lors d'études contrôlées par placebo, on a noté une élévation d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale des concentrations d'aspartate aminotransférase (AST) et de sérum glutamopyruvique transaminase (ALT) chez 0,1 % et 0,2 %, respectivement, des patients traités par l'irbesartan, et chez 0,3 % et 0,3 %, respectivement, de ceux recevant le placebo. L'incidence cumulative des élévations d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale des concentrations d'ASAT et (ou) d'ALAT a été de 0,4 %.

Hyperkaliémie : Lors d'études contrôlées par placebo, on a signalé une élévation des taux sériques de potassium supérieure à 10 %, chez 0,4 % des patients prenant l'irbesartan par rapport à 0,5 % de ceux recevant le placebo.

Urée et créatinine sérique : On a observé de légères élévations de l'azotémie ou de la créatinine sérique chez moins de 0,7 % des patients souffrant d'hypertension essentielle traités par l'irbesartan seul, par rapport à 0,9% des patients recevant le placebo.

Hémoglobine : Des diminutions moyennes de l'hémoglobine de 0,16 g/dL ont été observées chez des patients recevant l'irbesartan. Aucun patient n'a dû abandonner le traitement en raison d'anémie.

Neutropénie : Une neutropénie (< 1 000 cellules/mm³) a été observée chez 0,3 % des patients traités par l'irbesartan, par rapport à 0,5 % de ceux recevant le placebo.

Lors des études cliniques, l'incidence des effets suivants, liés ou non au médicament, a été inférieure à 1 % : anémie, élévation de la créatine-kinase (CPK), lymphocytopenie et thrombocytopenie.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées après la commercialisation du produit :

OEdème aigu angioneurotique (se manifestant par l'enflure du visage, des lèvres et [ou] de la langue) dans de rares cas.

Réactions anaphylactiques; asthénie; résultats élevés des tests d'exploration fonctionnelle hépatique; troubles hépatobiliaires (hépatite aiguë, hépatite cholestatique ou cytolytique); dysfonctionnement rénal, y compris des cas d'insuffisance rénale chez les patients à risque (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale - Insuffisance rénale) ; ictère; myalgie; syncope.

Des cas de douleurs musculaires, de faiblesse musculaire, de myosite et de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients recevant des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II.

D'autres réactions indésirables ont été signalées à la suite de l'utilisation de l'hydrochlorothiazide seul : agranulocytose, anorexie, aplasie médullaire, irritation gastrique, néphrite interstitielle, leucopénie, angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée), pancréatite, détresse respiratoire (y compris pneumonie et oedème pulmonaire), sialoadénite, acouphène, syndrome de Lyell, xanthopsie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'irbesartan ne stimule ni n'inhibe de façon notable les isoenzymes suivantes : CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1. On n'a observé aucune stimulation ou inhibition du CYP3A4.

Interactions médicament-médicament

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

| Nom propre | Réf. | Effets | Commentaires cliniques |
|---|-------------|---|--|
| Alcool, barbituriques ou narcotiques | ECS | Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut se produire. | Éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, surtout au début du traitement. |
| Agents élevant les concentrations sériques de potassium | ECR | En se fondant sur l'expérience de l'emploi d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine, l'utilisation | |

| Nom propre | Réf. | Effets | Commentaires cliniques |
|---|------|--|---|
| | | concomitante d'irbesartan avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des substituts de sel contenant du potassium ou tout autre produit médicinal d'épargne potassique peut entraîner une augmentation de la kaliémie, parfois grave. Une telle coadministration exige une surveillance étroite de la kaliémie. L'administration concomitante d'un diurétique thiazidique peut atténuer tout effet que pourrait avoir l'irbesartan sur les concentrations sériques de potassium. | |
| Amphotéricine B | T | L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie induit par les diurétiques thiazidiques. | Surveiller les taux sériques de potassium. |
| Antidiabétiques (p. ex. insuline et hypoglycémiant oraux) | EC | L'hyperglycémie provoquée par le diurétique thiazidique peut affecter la maîtrise de la glycémie. La déplétion des taux sériques de potassium accroît l'intolérance au glucose. | Surveiller la maîtrise de la glycémie, administrer des suppléments de potassium si nécessaire afin de normaliser les taux sériques de potassium et ajustez les antidiabétiques si nécessaire. |
| Antihypertenseurs Voir aussi : Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène | EC | L'hydrochlorothiazide peut potentialiser les effets d'autres médicaments hypertenseurs (par ex. la guanéthidine, le méthyldopa, les bêtabloquants, les vasodilatateurs, les inhibiteurs des canaux calciques, les diurétiques, les IECA, les BRA et les inhibiteurs directs de la rénine). | Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent causer un déséquilibre liquidien ou électrolytique (hypokaliémie, hypotranémie et alcalose hypochlorémique). Il faut effectuer une surveillance à intervalles appropriés des taux sériques d'électrolytes afin de détecter un déséquilibre électrolytique. |
| Antinéoplasiques, y compris le | ECS | L'emploi concomitant de diurétiques thiazidiques | Le statut hématologique des patients qui reçoivent cette |

| Nom propre | Réf. | Effets | Commentaires cliniques |
|--|-------------|--|---|
| cyclophosphamide et le méthotrexate | | peut entraîner une réduction de l'excrétion rénale d'agents cytotoxiques et favoriser leurs effets myélodépresseurs. | combinaison doit être suivi de près. Il pourrait être nécessaire d'effectuer un ajustement de la dose des agents cytotoxiques. |
| Bêtabloquants | ECS | Les effets hyperglycémiant des bêtabloquants peuvent être exacerbés par les thiazidiques. | |
| Chélateurs des acides biliaires (p. ex. cholestyramine). | EC | Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans les intestins et empêchent l'absorption gastro-intestinale dans une proportion de 43 à 85 %. L'administration du diurétique thiazidique 4 heures après celle du chélateur des acides biliaires réduit de 30 à 35 % l'absorption de l'hydrochlorothiazide. | Administer le diurétique thiazidique de 2 à 4 heures avant ou 6 heures après le chélateur des acides biliaires. Conserver une séquence d'administration constante. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique au besoin. |
| Suppléments de calcium et de vitamine D | ECS | Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion rénale du calcium et augmentent la perte de calcium au niveau des os. | Surveiller les taux de calcium dans le sérum plus particulièrement si le patient prend de fortes doses de suppléments de calcium. Il pourrait être nécessaire d'arrêter la prise de suppléments de calcium ou de vitamine D ou d'en diminuer la dose. |
| Carbamazépine | ECS | La carbamazépine peut causer une hyponatrémie clinique importante. L'utilisation concomitante avec un diurétique thiazidique peut potentialiser l'hyponatrémie. | Surveiller de près les taux sériques de sodium. Employer avec prudence. Si possible, opter pour une autre classe de diurétiques. |
| Corticostéroïdes et hormone adrénocorticotrope (ACTH) | T | Il peut se produire une intensification de la déplétion en électrolytes, particulièrement une hypokaliémie. | Surveiller les taux sériques de potassium et ajuster la posologie au besoin. |
| Diazoxide | C | L'effet hyperglycémiant du diazoxide peut être exacerbé | |

| Nom propre | Réf. | Effets | Commentaires cliniques |
|---|------|--|---|
| Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène | EC | <p>par les thiazidiques.</p> <p>L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et /ou d'insuffisance rénale modérée ou grave, et n'est généralement pas recommandée pour les autres patients étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale, et d'hyperkaliémie.</p> <p>L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de néphropathie diabétique et n'est généralement pas recommandée pour les autres patients étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.</p> | Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA). |
| Digoxine | EC | <p>Lors de l'administration de 150 mg d'irbesartan, une fois par jour, on n'a observé, à l'état d'équilibre, aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine.</p> <p>Les déséquilibres électrolytiques causés par</p> | <p>La prudence est de mise lorsqu'on administre concomitamment de l'hydrochlorothiazide et de la digoxine. Surveiller de près les taux d'électrolytes et de digoxine.</p> <p>Administer des suppléments de potassium ou ajuster les</p> |

| Nom propre | Réf. | Effets | Commentaires cliniques |
|---|--------|--|---|
| | | les diurétiques thiazidiques (p. ex. l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie) augmente le risque de toxicité de la digoxine, laquelle peut aboutir à des arythmies mortelles. | doses de digoxine ou de diurétique thiazidique au besoin. |
| Agents modifiant la motilité gastrointestinale (p. ex. les anticholinergiques comme l'atropine et les agents procinétiques comme le métoclopramide et la dompéridone) | EC, T | Les anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison de la baisse de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les médicaments procinétiques peuvent réduire la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques. | Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de diurétique thiazidique. |
| Antigoutteux (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase) | T, ECR | L'hyperuricémie causée par les diurétiques thiazidiques peut nuire à la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut causer une augmentation du nombre de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol. | Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du médicament contre la goutte. |
| Lithium | EC | Les diurétiques thiazidiques réduisent l'élimination du lithium par les reins et ajoutent un risque élevé de toxicité due au lithium. Comme dans le cas des autres médicaments qui éliminent le sodium, la présence d'irbesartan peut réduire l'élimination du lithium. L'augmentation des | Il n'est généralement pas recommandé d'utiliser des diurétiques thiazidiques avec du lithium. Si toutefois cela est jugé nécessaire, réduire de 50 % la dose de lithium et surveiller de près les taux de lithium. Il faut surveiller de près les taux sériques de lithium si l'on doit administrer de l'irbesartan en même temps que des sels de lithium. |

| Nom propre | Réf. | Effets | Commentaires cliniques |
|--|------|--|--|
| | | concentrations sériques de lithium et de la toxicité du lithium ont été rapportées avec l'utilisation concomitante d'irbésartan et de lithium. | |
| Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2) | EC | <p>Chez les patients âgés ou présentant une déplétion volumique (dont ceux qui prennent des diurétiques) ou une altération de la fonction rénale, l'administration concomitante d'un AINS, y compris d'un inhibiteur sélectif de la COX-2, et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, dont l'irbesartan, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, notamment une éventuelle insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont habituellement réversibles. L'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris de l'irbesartan, peut être atténué par la prise d'un AINS, y compris d'un inhibiteur sélectif de la COX-2.</p> <p>Chez certains patients, l'administration d'un AINS peut réduire les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertenseurs des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique et des diurétiques thiazidiques.</p> | <p>Surveiller périodiquement la fonction rénale chez les patients recevant de l'irbesartan et des AINS.</p> <p>Lorsqu'on administre simultanément Mylan-Irbesartan HCTZ et un AINS, on doit surveiller étroitement le patient pour déterminer si l'on obtient l'effet diurétique souhaité.</p> |
| Amines pressives (p. ex. : noradrénaline) | EC | En présence de diurétiques, une diminution de la réponse aux amines pressives est possible, mais cela ne | |

| Nom propre | Réf. | Effets | Commentaires cliniques |
|---|--------|---|--|
| | | justifie pas d'exclure l'emploi de ces agents. | |
| Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS, p. ex. citalopram, escitalopram, sertraline) | T, ECS | L'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie. | Surveiller les taux sériques de sodium. À utiliser avec prudence. |
| Relaxants des muscles squelettiques de la famille du curare (p. ex. tubocurarine) | ECS | Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la sensibilité à certains myorelaxants comme les dérivés du curare. | |
| Topiramate | EC | Hypokaliémie additionnelle. Il est possible que les diurétiques thiazidiques accroissent les taux sériques de topiramate. | Surveiller les taux sériques de potassium et de topiramate. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster la dose de topiramate au besoin. |
| Warfarine | EC | Lors de l'administration de 300 mg d'irbesartan, une fois par jour, on n'a noté, à l'état d'équilibre, aucun effet pharmacodynamique sur le temps de prothrombine chez les sujets dont l'état était stabilisé par la warfarine. | |

Légende : ECS = étude de cas; ECR = étude de cohorte rétrospective; EC = essais cliniques; T = théorique

Interactions médicament-aliment

La prise d'aliments n'a entraîné aucun effet statistiquement significatif sur la C_{max} , l' $ASC_{(inf)}$ ou la $t_{1/2}$ de l'irbesartan ni sur l' $ASC_{(inf)}$ ou la $t_{1/2}$ de l'hydrochlorothiazide. À jeun ou avec des aliments, le T_{max} de l'irbesartan est passé de 1 à 2 heures et celui de l'hydrochlorothiazide, de 1,5 à 3,5 heures. La C_{max} de l'hydrochlorothiazide des sujets ayant pris des aliments a diminué de 21 % comparativement à celle des sujets à jeun. Aucun de ces changements n'a été considéré comme significatif sur le plan clinique.

Interactions médicament-médicament à base d'herbes médicinales

Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer les interactions possibles entre les médicaments à base d'herbes médicinales et l'association irbesartan/hydrochlorothiazide.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- La posologie doit être personnalisée.
- L'association à dose fixe n'est pas destinée au traitement initial, sauf en cas d'hypertension grave.
- La dose de Mylan-Irbesartan HCTZ (irbesartan et hydrochlorothiazide) doit être établie par l'adaptation des doses individuelles de chacun des deux agents.
- Mylan-Irbesartan HCTZ n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
- Une adaptation posologique peut être nécessaire chez les patients sous hémodialyse (voir Posologie recommandée et adaptation posologique - Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale).

Posologie recommandée et adaptation posologique

On peut administrer, une fois par jour, un comprimé Mylan-Irbesartan HCTZ à 150/12,5 mg, à 300/12,5 mg ou à 300/25 mg chez les patients dont la tension artérielle a pu être stabilisée à l'aide des deux agents, administrés séparément, aux doses correspondant à celles de l'association fixe d'irbesartan et d'hydrochlorothiazide.

Mylan-Irbesartan HCTZ peut être pris avec ou sans aliments, mais toujours de façon constante à cet égard.

Irbesartan en monothérapie

La dose recommandée d'irbesartan est de 150 mg, une fois par jour. Chez les patients dont l'hypertension n'est pas adéquatement maîtrisée, on peut majorer la dose à 300 mg.

HYPERTENSION GRAVE (TAD en position assise \geq 110 mm Hg)

Dans le traitement initial de l'hypertension grave, la dose de départ de Mylan-Irbesartan HCTZ est de un comprimé à 150/12,5 mg, une fois par jour (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et ESSAIS CLINIQUES : Hypertension grave). Après deux à quatre semaines de traitement, on peut augmenter la dose jusqu'à un maximum de un comprimé de 300/25 mg, une fois par jour. Mylan-Irbesartan HCTZ n'est pas recommandé en traitement initial en cas de déplétion volumique intravasculaire (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hypotension**).

ADAPTATION POSOLOGIQUE CHEZ LES POPULATIONS PARTICULIÈRES

Traitement par un diurétique

Puisque les patients recevant des diurétiques peuvent présenter une déplétion volumique et être, par le fait même, davantage prédisposés à l'hypotension après l'amorce d'un traitement

antihypertenseur additionnel, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on commence le traitement par l'irbesartan. Lorsque cela est possible, il faut cesser l'administration de tout diurétique deux ou trois jours avant le début du traitement par l'irbesartan afin de réduire le risque d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire : Hypotension et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si l'état du patient ne le permet pas, on doit faire preuve de prudence et surveiller la tension artérielle de près. La dose initiale recommandée d'irbesartan est de 75 mg, une fois par jour, chez les patients hypovolémiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire : Hypotension). Par la suite, on peut adapter la dose selon la réponse du patient.

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique de l'irbesartan n'est nécessaire chez la plupart des personnes âgées. Toutefois, en prescrivant le médicament à cette population, il faut prendre les précautions de mise, puisque les patients âgés pourraient être plus sensibles aux effets du médicament. [Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS- Populations particulières, Personnes âgées].

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique initiale de l'irbesartan n'est en général nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Puisque les diurétiques thiazidiques peuvent déclencher le coma hépatique, l'utilisation d'une association fixe, comme Mylan-Irbesartan HCTZ, n'est pas recommandée.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique initiale n'est en général nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale, bien qu'en raison d'une apparente sensibilité accrue des patients sous hémodialyse, il soit recommandé d'administrer à ces patients une dose initiale de 75 mg.

On peut administrer Mylan-Irbesartan HCTZ à la posologie habituelle si le patient présente une clairance de la créatinine > 30 mL/min. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale plus grave, les diurétiques de l'anse sont plus appropriés que les diurétiques thiazidiques. Mylan-Irbesartan HCTZ n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de Mylan-Irbesartan HCTZ, il faut lui indiquer de ne pas doubler la dose suivante. Il doit continuer de prendre son médicament comme d'habitude.

SURDOSAGE

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

Il n'existe aucune donnée précise concernant le traitement du surdosage par Mylan-Irbesartan HCTZ (irbesartan et hydrochlorothiazide). Le cas échéant, on doit surveiller le patient de près et amorcer un traitement symptomatique et de soutien, incluant la rééquilibration hydroélectrolytique.

Irbesartan

Il n'existe aucune ou très peu de données concernant le surdosage chez l'être humain.

Les manifestations les plus probables du surdosage seraient l'hypotension et/ou la tachycardie; la bradycardie pourrait aussi se manifester dans ce cas-là. L'irbesartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

Hydrochlorothiazide

Les signes et les symptômes le plus couramment observés sont ceux causés par la déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation attribuable à une diurèse excessive. Si la digitale a également été administrée, l'hypokaliémie pourrait accentuer les arythmies cardiaques.

Il n'a pas été établi dans quelle mesure l'hydrochlorothiazide est éliminé par hémodialyse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Mylan-Irbesartan HCTZ (irbesartan et hydrochlorothiazide) allie l'action de l'irbesartan, un bloqueur des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II (BRA), et celle de l'hydrochlorothiazide, un diurétique thiazidique.

Irbesartan

L'irbesartan inhibe les effets de l'angiotensine II par blocage des récepteurs AT₁.

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine (SRA). Ses effets incluent la vasoconstriction et la stimulation de la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale.

L'irbesartan inhibe les effets de vasoconstriction et de sécrétion d'aldostérone de l'angiotensine II, en bloquant spécifiquement, de façon non compétitive, sa liaison aux récepteurs AT₁ qui se

trouvent dans de nombreux tissus. L'irbesartan n'exerce aucune activité agoniste sur les récepteurs AT₁. Les récepteurs AT₂ se trouvent, eux aussi, dans de nombreux tissus, mais, jusqu'à présent, ils n'ont pas été associés à l'homéostasie cardiovasculaire. L'irbesartan n'a essentiellement aucune affinité pour les récepteurs AT₂.

L'irbesartan n'inhibe pas l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ou kininase II, qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et qui décompose la bradykinine. Il ne bloque pas non plus l'effet de la rénine ou d'autres récepteurs d'hormones ou canaux ioniques qui jouent un rôle dans la régulation cardiovasculaire de la tension artérielle et de l'homéostasie du sodium.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Les diurétiques thiazidiques agissent sur les mécanismes tubulaires rénaux de la réabsorption des électrolytes, en augmentant directement l'excrétion du sodium et du chlorure en quantités à peu près égales. De façon indirecte, l'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique et, par voie de conséquence, accroît l'activité de la rénine plasmatique, la sécrétion d'aldostérone et la perte de potassium dans l'urine et abaisse les concentrations sériques de potassium. Le lien rénine-aldostérone est régi par l'angiotensine II, donc, l'administration concomitante d'un BRA tend à renverser la perte de potassium associée à ces diurétiques.

On ne comprend pas complètement le mécanisme par lequel les diurétiques thiazidiques exercent leur effet antihypertenseur.

Pharmacodynamie

Irbesartan

Chez des sujets en bonne santé, l'administration par voie orale d'une seule dose d'irbesartan ≤ 300 mg, a entraîné une inhibition, dépendante de la dose, de l'effet vasopresseur de l'angiotensine II (en perfusion). L'inhibition a été totale (100 %) 4 heures après l'administration par voie orale d'une dose de 150 mg ou de 300 mg. Une inhibition partielle de 40 % et de 60% était toujours présente 24 heures après l'administration de 150 mg et de 300 mg d'irbesartan, respectivement.

Chez les patients hypertendus, l'inhibition des récepteurs de l'angiotensine II, suivant l'administration prolongée d'irbesartan, élève de 1,5 à 2 fois les concentrations plasmatiques d'angiotensine II et de 2 à 3 fois les taux plasmatiques de rénine. Les concentrations d'aldostérone diminuent généralement après l'administration de l'irbesartan. Toutefois, aux doses recommandées, les concentrations sériques de potassium ne sont pas modifiées de façon significative.

Au cours des études cliniques, on n'a noté qu'une hausse minimale de l'effet hypotenseur à des doses > 300 mg.

L'effet antihypertenseur de l'irbesartan se manifeste après l'administration de la première dose et il est très notable après une à deux semaines, l'effet maximal se produisant dans les quatre à six semaines. Lors d'études prolongées, l'effet de l'irbesartan a semblé se maintenir pendant plus de

un an. Des études contrôlées ont révélé que la fréquence cardiaque moyenne est restée essentiellement inchangée chez les patients traités par l'irbesartan.

On ne constate aucun effet rebond après l'arrêt du traitement par l'irbesartan.

Chez les patients hypertendus de race noire, la réponse de la tension artérielle à la monothérapie par l'irbesartan a été plus faible que chez les patients de race blanche.

On n'a noté aucune différence marquée sur le plan de la tension artérielle en fonction de l'âge ou du sexe des patients.

Hydrochlorothiazide

Par suite de l'administration par voie orale, l'action diurétique se manifeste en l'espace de 2 heures et l'effet maximal, en l'espace de quatre heures environ. L'effet diurétique dure approximativement de 6 à 12 heures.

Irbesartan et hydrochlorothiazide

Les composants de Mylan-Irbesartan HCTZ se sont avérés capables d'exercer un effet additif sur l'abaissement de la tension artérielle. En effet, leur efficacité antihypertensive combinée a été supérieure à leur efficacité individuelle.

L'effet antihypertenseur de l'irbesartan associé à l'hydrochlorothiazide a été apparent après la première dose et il a été notable en l'espace de une à deux semaines, l'effet maximal se produisant après six à huit semaines. Lors des études de suivi au long cours, l'effet de l'association irbesartan et hydrochlorothiazide s'est maintenu pendant > 1 an.

Pharmacocinétique

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques de l'irbesartan

| Irbesartan | T_{max} (h) | t_{1/2} (h) | Clairance (mL/minute) | Volume de distribution (L) |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---|-----------------------------------|
| Dose unique moyenne | 1,5 - 2 | 11 - 15 | plasmatique 157 - 176 rénale 3,0 - 3,5 | 53 - 93 |

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques de l'hydrochlorothiazide

| Hydrochlorothiazide | T_{max} (h) | t_{1/2} (h) | Clairance (mL/minute) | Volume de distribution (L/kg) |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---|--------------------------------------|
| Dose unique moyenne | 1,5 - 2 | 5 - 15 | plasmatique 192 - 343 rénale (inchangée) | 1,5 - 4,2 |

Irbesartan

Absorption

L'irbesartan est un agent actif par suite de l'administration par voie orale. Son absorption, par suite de l'administration par voie orale, est rapide et totale, et sa biodisponibilité absolue moyenne se situe entre 60 et 80 %. Après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales de l'irbesartan sont atteintes en 1,5 à 2 heures. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans les trois jours.

Distribution

Le volume de distribution moyen de l'irbesartan se situe entre 53 et 93 litres.

L'irbesartan se fixe aux protéines plasmatiques à environ 96 %, surtout à l'albumine et à l'acide α_1 -glycoprotéinique.

Métabolisme

L'irbesartan est métabolisé par glycuconjugaion et par oxydation par le système du cytochrome P-450.

Excrétion

L'irbesartan et ses métabolites sont excrétés par les voies biliaire et rénale. Par suite de l'administration par voie orale ou intraveineuse de l'irbesartan marqué au ^{14}C , environ 20 % de la radioactivité se retrouve dans l'urine, et le reste dans les selles. Une fraction inférieure à 2 % de la dose est excrétée dans l'urine, à l'état inchangé. La pharmacocinétique de l'irbesartan est linéaire sur tout l'intervalle des doses thérapeutiques, et sa demi-vie d'élimination finale est en moyenne de 11 à 15 heures.

Les clairances rénale et plasmatique totales se situent entre 3,0 et 3,5 mL/minute et entre 157 et 176 mL/minute, respectivement.

Hydrochlorothiazide

Absorption

L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé depuis le tractus gastro-intestinal et sa biodisponibilité se situe entre 65 et 70 %.

Distribution

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta, mais non la barrière hémato-encéphalique. Il est excrété dans le lait maternel.

Métabolisme

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé.

Excrétion

L'hydrochlorothiazide est éliminé rapidement par les reins. Une fraction d'au moins 61 % de la dose administrée par voie orale est éliminée à l'état inchangé en l'espace de 24 heures. On a noté que la demi-vie plasmatique est variable, elle oscille entre 5,6 et 14,8 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

Chez les patients de > 65 ans, la demi-vie d'élimination de l'irbesartan n'a pas été modifiée de façon significative, mais les valeurs de l'aire sous la courbe et de la C_{max} étaient d'environ 20 à 50 % plus élevées que celles notées chez les jeunes.

Insuffisance rénale

Les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} n'ont pas été modifiées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale, de quelque gravité que ce soit, y compris chez les patients sous hémodialyse. Toutefois, on a noté des variations marquées chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

Insuffisance hépatique

On n'a pas observé de changements significatifs de la pharmacocinétique de l'irbesartan par suite de l'administration répétée de doses orales à des patients souffrant de cirrhose du foie légère à modérée. Il n'existe aucune donnée chez les patients atteints de maladie hépatique grave.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Mylan-Irbesartan HCTZ doit être conservé à température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C).

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés enrobés par film d'irbesartan et d'hydrochlorothiazide dosés à 150/12,5 mg sont présentés sous forme de comprimé rose pâle, oblong et biconvexe, enrobé par film et portant la gravure « IH 151 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Les comprimés enrobés par film d'irbesartan et d'hydrochlorothiazide dosés à 300/12,5 mg sont présentés sous forme de comprimé rose pâle, oblong et biconvexe, enrobé par film et portant la gravure « IH 301 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Les comprimés enrobés par film d'irbesartan et d'hydrochlorothiazide dosés à 300/25 mg sont présentés sous forme de comprimé brun, oblong et biconvexe, enrobé par film et portant la gravure « IH 302 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Toutes les concentrations renferment les ingrédients actifs que sont l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide. De plus, les comprimés à 150 mg/12,5 mg et 300 mg/12,5 mg

contiennent : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polydextrose, polyéthylène glycol, povidone, dioxyde de titane, et triacétine. Le comprimé à 300 mg/25 mg contient : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, povidone et dioxyde de titane.

Les comprimés Mylan-Irbesartan HCTZ à 150 mg/12,5 mg et à 300 mg/25 mg sont disponibles en flacons de 90 comprimés.

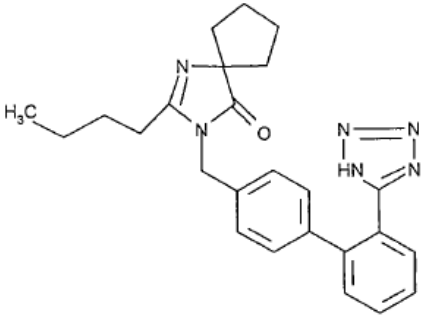
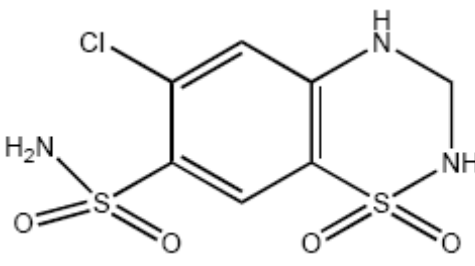
Les comprimés Mylan-Irbesartan HCTZ à 300 mg/12,5 mg sont disponibles en flacons de 90 et de 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : irbesartan et hydrochlorothiazide

| | Irbesartan | Hydrochlorothiazide |
|-------------------------------|--|---|
| Nom chimique : | 2-butyl-3-[(2'-(1 <i>H</i> -tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl]-1,3-diazaspiro [4,4] non-1-en-4-one | 6-chloro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,2,4-benzo-thiadiazine-7-sulfamide 1,1-dioxyde |
| Formule moléculaire : | $C_{25}H_{28}N_6O$ | $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ |
| Formule développée : |  |  |
| Masse moléculaire : | 428,53 g/mol | 297,7 g/mol |
| Propriétés physicochimiques : | L'irbesartan, poudre cristalline de blanc à blanc cassé, est un composé non polaire ayant un coefficient de partition (octanol/eau) de 10,1 à un pH de 7,4. Il est légèrement soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène et pratiquement insoluble dans l'eau. | L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche, ou presque blanche. Il est légèrement soluble dans l'eau et très soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium. |

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une aveugle, à dose unique, randomisée, en deux périodes, deux traitement croisé étude de bioéquivalence de Mylan-Irbesartan HCTZ 300 mg/25 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) et Avalide® (Irbesartan/Hydrochlorothiazide) 300 mg/25 mg (sanofi-aventis Canada Inc.) a été réalisée chez 28 sujets hommes adultes d'origine asiatique, à jeun et en santé (dont 27 ont complété l'étude).

Un résumé des résultats est présenté dans les tableaux suivants.

| |
|--|
| Irbesartan (1 x 300 mg/25 mg) À partir de données mesurées Non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) |
|--|

| Paramètre | Test* | Référence [†] | Rapport des moyennes géométriques (%)** | Intervalle de confiance à 90 %*** |
|--------------------------------------|-----------------------------|------------------------|---|-----------------------------------|
| ASC _T (µg*hr/mL) | 23,94 (38,2 %) | 25,07 (41,5 %) | 95,6 % | 91,0 %-100,5 % |
| ASC _I (µg*hr/mL) | 25,09 (40,7 %) ¹ | 27,05 (41,8 %) | 93,7 % ¹ | 89,3 %-98,3 % ¹ |
| C _{max} (µg/mL) | 3,980 (29,8 %) | 3,548 (33,6 %) | 113,4 % | 107,3 %-119,8 % |
| T _½ [§] (h) | 10,27 (43,2 %) | 10,94 (38,0 %) | | |
| T _{max} [§] (h) | 1,91 (50,4 %) | 2,02 (51,6 %) | | |

* Mylan-Irbesartan HCTZ en comprimés à 300 mg/25 mg, Mylan Pharmaceuticals ULC

[†] Avalide[®] 300 mg/25 mg, fabriqué par Sanofi-Aventis Canada Inc., distribué par Bristol-Myers Squibb Canada (a été acheté au Canada)

¹ n=25

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

| |
|---|
| Hydrochlorothiazide (1 x 300 mg/25 mg) À partir de données mesurées Non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) |
|---|

| Paramètre | Test* | Référence [†] | Rapport des moyennes géométriques (%)** | Intervalle de confiance à 90 %*** |
|--------------------------------------|-----------------|------------------------|---|-----------------------------------|
| ASC _T (µg*hr/mL) | 1378,9 (24,7 %) | 1420,6 (22,5 %) | 96,7 % | 92,66 %-100,85 % |
| ASC _I (µg*hr/mL) | 1431,1 (24,6 %) | 1472,5 (22,6 %) | 96,8 % | 92,89 %-100,96 % |
| C _{max} (µg/mL) | 172,6 (24,9 %) | 179,6 (25,6 %) | 96,6 % | 89,17 %-104,63 % |
| T _½ [§] (h) | 10,96 (17,4 %) | 10,64 (14,2 %) | | |
| T _{max} [§] (h) | 2,48 (36,0 %) | 2,24 (40,8 %) | | |

* Mylan-Irbesartan HCTZ en comprimés à 300 mg/25 mg, Mylan Pharmaceuticals ULC

[†] Avalide[®] 300 mg/25 mg, fabriqué par Sanofi-Aventis Canada Inc., distribué par Bristol-Myers Squibb Canada (a été acheté au Canada)

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

Irbesartan et hydrochlorothiazide

Les effets antihypertenseurs des comprimés d'irbesartan et d'hydrochlorothiazide ont été évalués lors de quatre études contrôlées par placebo, d'une durée de 8 à 12 semaines, chez 1 914 patients souffrant d'hypertension légère à modérée. Ces patients ont été randomisés pour recevoir une association à dose fixe d'irbesartan (37,5 à 300 mg) et d'hydrochlorothiazide (6,25 à 25 mg). Lors d'une étude factorielle, on a comparé toutes les associations irbesartan/hydrochlorothiazide (37,5/6,25 mg, 100/12,5 mg et 300/25 mg ou placebo). Lors d'une autre étude, on a comparé les associations irbesartan/hydrochlorothiazide (75/12,5 mg et 150/12,5 mg) à ces mêmes agents administrés en monothérapie et au placebo. Dans une troisième étude, on a évalué la tension artérielle en ambulatoire après huit semaines de traitement par l'association irbesartan/hydrochlorothiazide (75/12,5 mg et 150/12,5 mg) ou un placebo. Une autre étude a porté sur les effets de l'ajout de l'irbesartan (75 mg) chez des patients recevant l'hydrochlorothiazide en monothérapie (25 mg) dont la tension artérielle n'était pas maîtrisée.

Lors des études contrôlées, l'ajout d'irbesartan à 150 ou à 300 mg à des doses de 6,25, 12,5 ou 25 mg d'hydrochlorothiazide a permis d'obtenir des baisses plus importantes de la tension artérielle, associées à la dose, de 8-10/3-6 mm Hg, que la même dose d'irbesartan en monothérapie. L'ajout de l'hydrochlorothiazide à l'irbesartan a entraîné des baisses accrues, associées à la dose, de la tension artérielle mesurée au creux (24 heures après l'administration de la dose), de 5-6/2-3 mm Hg (12,5 mg) et de 7-11/4-5 mm Hg (25 mg), par rapport à l'hydrochlorothiazide en monothérapie. On a noté, après l'administration d'une dose quotidienne de l'association irbesartan/hydrochlorothiazide de 150/12,5 mg, de 300/12,5 mg ou de 300/25 mg, des baisses moyennes de la tension artérielle mesurée au creux, adaptées selon le placebo (24 heures après l'administration de la dose), d'environ 13-15/7-9, 14/9-12 et 19-21/11-12 mm Hg, respectivement. L'effet maximal a été atteint en 3 à 6 heures, avec des rapports creux:pic > 65 %.

Dans une autre étude, les patients sous hydrochlorothiazide en monothérapie (25 mg) dont la tension artérielle n'était pas maîtrisée (TA diastolique en position assise de 93-120 mm Hg) ont reçu en association l'irbesartan (75-150 mg) ou un placebo. L'ajout de l'irbesartan (75-150 mg) a entraîné une baisse accrue de la tension artérielle (systolique/diastolique) au creux (24 heures après l'administration de la dose) de 11/7 mm Hg.

L'effet antihypertenseur a été le même chez les hommes et les femmes de même que chez les patients âgés de plus ou de moins de 65 ans. Chez les patients de race noire, l'effet antihypertenseur de l'hydrochlorothiazide en monothérapie a été plus marqué que chez les patients de race blanche, alors que celui de l'irbesartan a été moins important. La réponse globale au traitement d'association était semblable pour les patients de race noire et tous les autres patients.

Hypertension grave

Lors d'une étude clinique multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de sept semaines, on a évalué l'efficacité de l'association irbesartan-hydrochlorothiazide dans le traitement initial de l'hypertension grave (définie par une tension artérielle diastolique [TAD] moyenne en position assise \geq 110 mm Hg, confirmée par deux mesures prises à différentes

occasions, en l'absence de traitement antihypertenseur). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide (150/12,5 mg) ou l'irbesartan (150 mg), une fois par jour. On a suivi ces patients afin d'évaluer la réponse de la tension artérielle. Après une semaine, la dose initiale de l'association irbesartan/hydrochlorothiazide a été augmentée à 300/25 mg et celle de l'irbesartan, à 300 mg. Le principal paramètre d'évaluation a été la comparaison, après cinq semaines, du pourcentage de patients ayant atteint une TAD en position assise < 90 mm Hg au creux. Comme paramètre d'évaluation additionnel à l'appui, on a comparé, dans chaque groupe de traitement, le pourcentage de patients dont la tension artérielle était maîtrisée, définie par l'atteinte simultanée d'une TAD en position assise < 90 mm Hg et d'une tension artérielle systolique (TAS) en position assise < 140 mm Hg.

Critères démographiques et plan de l'étude

Lors de cette étude, 697 patients ont été randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir le traitement d'association (irbesartan et hydrochlorothiazide, n = 468) ou l'irbesartan en monothérapie (n = 229). De ce nombre, 296 (42 %) étaient des femmes, 101 (14 %), des personnes de race noire et 92 (13 %), des personnes âgées de 65 ans ou plus. La moyenne d'âge était de 52 ans. La tension artérielle moyenne initiale de la population totale était de 172/113 mm Hg.

Tableau 6 – Résumé des données démographiques de l'étude clinique sur irbesartan/hydrochlorothiazide menée chez des sujets souffrant d'hypertension grave

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Dose, voie d'administration et durée du traitement | Nombre de patients (n = nombre) | Âge moyen (an) (Plage d'âge) | Sexe |
|---------------|---|---|--|------------------------------|------------------------------------|
| CV131176 | Étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, à groupes parallèles, contrôlée par des traitements actifs, d'une durée de 7 semaines | Administration par voie orale de l'association irbesartan/HCTZ à 150/12,5 mg ou de l'irbesartan à 150 mg, puis, après une semaine, augmentation de la dose à 300/25 mg et à 300 mg, respectivement. | 697 Irbesartan : 229 Irbesartan/HCTZ : 468 | 52,5 (23,0 – 83,0) | Hommes 57,5 % Femmes 42,5 % |

Résultats de l'étude

Les résultats de l'étude sont résumés au tableau 7.

Après cinq semaines de traitement, la TAD et la TAS moyennes en position assise étaient inférieures de 4,7 mm Hg ($p \leq 0,0001$) et de 9,7 mm Hg ($p < 0,0001$) dans le groupe sous irbesartan/hydrochlorothiazide, comparativement à celles du groupe sous irbesartan. Les réductions moyennes de la TAD et de la TAS en position assise, mesurées au creux, par rapport aux valeurs initiales, ont été, respectivement, de 24,0 mm Hg et de 30,8 mm Hg chez les patients sous irbesartan/hydrochlorothiazide, et de 19,3 mm Hg et de 21,1 mm Hg, chez ceux sous irbesartan. Un pourcentage plus élevé de patients sous irbesartan/hydrochlorothiazide ont atteint

une TAD < 90 mm Hg (47,2% sous irbesartan/hydrochlorothiazide, 33,2% sous irbesartan; p = 0,0005) et ont obtenu la maîtrise simultanée de la TAS (< 140 mm Hg) et de la TAD (< 90 mm Hg) en position assise (34,6 % versus 19,2 %; p < 0,0001). Des résultats similaires ont été observés lorsque les patients étaient regroupés selon le sexe, la race ou l'âge (< 65 ans, ≥ 65 ans). Chez les patients sous irbesartan/hydrochlorothiazide, les pourcentages des sujets présentant chaque semaine de la période à double insu, une maîtrise de la TAD en position assise et une maîtrise simultanée de la TAD et de la TAS en position assise, ont été constamment plus élevés et plus importants de façon significative sur le plan statistique, comparativement aux patients sous irbesartan.

Tableau 7 – Résultats à la 5^e semaine de l'étude clinique portant sur l'association irbesartan/ hydrochlorothiazide, menée chez des sujets souffrant d'hypertension grave

| Paramètres d'évaluation | Irbesartan /HCTZ Dose de 150/12,5 mg augmentée à 300/25 mg | Irbesartan Dose de 150 mg augmentée à 300 mg | Valeur p |
|---|--|--|----------|
| Paramètre d'évaluation primaire : Pourcentage de sujets dont la TAD en position assise a été maîtrisée (< 90 mm Hg) | 47,2 % | 33,2 % | 0,0005 |
| Autres points d'aboutissement : | | | |
| • Pourcentage de sujets dont la TA a été maîtrisée (atteinte simultanée d'une TAD et d'une TAS en position assise < 90 mm Hg et < 140 mm Hg respectivement) | 34,6 % | 19,2 % | < 0,0001 |
| • Changement moyen par rapport aux valeurs initiales, mesurées au creux | | | |
| TAD en position assise | -24,0 | -19,3 | < 0,0001 |
| TAS en position assise | -30,8 | -21,1 | < 0,0001 |

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

Irbesartan

Par suite de l'administration par voie orale ou intraveineuse de l'irbesartan marqué au ¹⁴C, plus de 80 % de la radioactivité plasmatique circulante était attribuable au médicament inchangé. Le principal métabolite circulant était le glycuconjugué inactif d'irbesartan (environ 6 %). Les métabolites oxydants restants n'ont pas augmenté de manière appréciable l'activité pharmacologique de l'agent.

Les études *in vitro* portant sur l'irbesartan ont montré que l'oxydation de l'irbesartan se faisait principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P-450; le métabolisme par le CYP3A4 était négligeable. L'irbesartan n'a pas été métabolisé par les isoenzymes CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1; de plus, il ne les a pas stimulés ou inhibés de façon marquée. On n'a pas observé de stimulation ni inhibition du CYP3A4.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide n'a pas été métabolisé, mais il a été éliminé rapidement par les reins. On a noté que la demi-vie plasmatique variait entre 5,6 et 14,8 heures lorsqu'on pouvait surveiller les concentrations plasmatiques pendant au moins 24 heures. Une fraction d'au moins 61 % de la dose administrée par voie orale a été éliminée à l'état inchangé en l'espace de 24 heures.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Irbesartan

Tableau 8 : Toxicité aiguë de l'irbesartan

| Espèces | Sexe (N) | Voie d'administration | DL50 (mg/kg) |
|----------------|-----------------|------------------------------|---------------------|
| Souris | M (5) F (5) | orale | > 2 000 |
| Rat | M (5) F (5) | orale | > 2 000 |
| Souris | M (5) F (5) | intraveineuse | > 50 |
| Rat | M (5) F (5) | intraveineuse | > 50 |
| Souris | M (5) F (5) | intrapéritonéale | 200 - 2 000 |
| Rat | M (5) F (5) | intrapéritonéale | 200 - 2 000 |

Après l'administration d'une seule dose, la toxicité a été légère, sans qu'aucun organe cible n'ait été affecté. On n'a noté que très peu d'effets toxiques, caractérisés par une pilo-érection ou la somnolence, lors de l'administration de 2 000 mg/kg par voie orale, de 200 mg/kg par voie intrapéritonéale et de 50 mg/kg par voie intraveineuse. Les études de toxicité aiguë sur l'administration de l'irbesartan par voie orale, menées chez des rats et des souris, ont indiqué que les doses létales étaient supérieures à 2 000 mg/kg, donc qu'elles étaient d'environ 25 à 50 fois supérieures à la dose maximale administrée chez l'humain (300 mg) sur une base de calcul en mg/m².

Tableau 9 : Toxicité aiguë de l'association irbesartan – hydrochlorothiazide

| Espèce | Sexe (N) | Voie d'administration | DL50 (mg/kg) | | |
|--------|---------------|-----------------------|--------------|---------|-----------------|
| | | | Irbesartan | HCTZ | Irbesartan/HCTZ |
| Souris | M(5) F (5) | orale | > 2 000 | > 4 000 | > 2 000/4 000 |
| Rat | M (5) | orale | > 3 000 | > 500 | > 3 000/500 |

Aucun décès n'est survenu après l'administration de l'association irbesartan et hydrochlorothiazide à des doses allant jusqu'à la dose la plus élevée d'irbesartan et d'hydrochlorothiazide (2 000/4 000 mg/kg chez les souris ou 3 000/500 mg/kg chez les rats). On n'a observé aucun signe clinique ni modification du poids corporel lié au traitement. Au moment de la nécropsie, effectuée à la fin de la période d'observation de 14 jours, les examens pathologiques n'ont pas révélé de modifications induites par le traitement.

Toxicité subaiguë et chronique

Irbesartan

Tableau 10 : Toxicité subaiguë et chronique de l'irbesartan

| Espèce/ souche | Sexe (n/dose) | Dose (mg/kg/jour) | Voie d'admin. | Durée | Effets |
|--------------------------|------------------|----------------------|------------------|------------|---|
| TOXICITÉ SUBAIGUË | | | | | |
| Rat | M (10) F (10) | 0, 30, 70, 150 | orale | 4 semaines | <ul style="list-style-type: none"> L'irbesartan n'a induit qu'une légère diminution des taux d'hémoglobine (à 150 mg/kg) et une légère élévation de la glycémie (≥ 30 mg/kg) et des taux d'urée (≥ 70 mg/kg), de créatinine et de potassium (à 150 mg/kg), ainsi qu'une légère diminution des concentrations et de l'excrétion urinaires de Na^+ et de Cl^- (≥ 30 mg/kg). |
| Rat | M (10) F (10) | 0, 0,8, 2,5 | i.v. | 16 jours | <ul style="list-style-type: none"> Très légère élévation des taux plasmatiques de Na^+ et de Cl^- ($\geq 0,8$ mg/kg/jour chez les mâles). Très légère élévation des taux plasmatiques de K^+ et des taux d'ASAT, et une légère diminution du poids relatif des reins à des doses de 5 mg/kg/jour chez les mâles. |
| Singe | M (3) F (3) | 0, 10, 30, 90 | orale | 4 semaines | <ul style="list-style-type: none"> Hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliée à la dose (à partir de 30 mg/kg/jour). |
| Singe | M (3) F (3) | 0, 250, 500, 1 000 | orale | 4 semaines | <ul style="list-style-type: none"> À des doses ≥ 250 mg/kg/jour, modifications au niveau des reins (hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire), du cœur (fibrose myocardique) et des paramètres érythrocytaires (légère anémie). À 500 mg/kg/jour, nombre accru de plaquettes, taux plus élevés de fibrinogène et de neutrophiles et, à 1 000 mg/kg/jour, également, détérioration de l'état de santé. Un animal ayant reçu une dose de 250 mg/kg/jour a présenté les lésions cardiaques les plus graves et les modifications de l'ÉCG les plus marquées les 1^{er} et 29^e jours. Toutefois, on ne peut exclure le fait que ces lésions étaient déjà présentes. |
| Singe | M (3) F (3) | 0, 0,8, 2,5 | i.v. | 2 semaines | <ul style="list-style-type: none"> L'irbesartan a entraîné une légère hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire chez 2/3 des femelles recevant 5 mg/kg/jour. Un animal ayant reçu une dose élevée a présenté une hypertrophie cardiaque marquée avec des modifications notables de l'ÉCG, les 1^{er} et 10^e jours, ce qui permet de supposer la présence d'une lésion préexistante. |

| Espèce / souche | Sexe (n/dose) | Dose (mg/kg/jour) | Voie d'admin. | Durée | Effets |
|---------------------------|--|-----------------------|---------------|-------------|---|
| Rat | M (20) - F (20) [étude principale] M (10) - F (10) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et les groupes recevant des doses élevées] M (5) - F (5) [étude de toxicocinétique] | 0, 10, 30, 90 | orale | 26 semaines | <ul style="list-style-type: none"> • Légère diminution du gain de poids chez les mâles recevant une dose de 90 mg/kg/jour (de -6 à -8 %). • Certains des changements notés pourraient être d'origine pharmacologique, mais aucun d'entre eux n'a de signification toxicologique claire. • On considère que la dose de 30 mg/kg/jour est celle qui ne semble entraîner aucun effet indésirable observable. |
| TOXICITÉ CHRONIQUE | | | | | |
| Rat | M (20) - F (20) [étude principale] M (10) - F (10) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et ceux recevant des doses élevées] M (5) - F (5) [étude de toxicocinétique] | 0, 0, 250, 500, 1 000 | orale | 26 semaines | <ul style="list-style-type: none"> • Légère diminution du gain de poids sans aucune possibilité de renverser l'effet quelle que soit la dose. • Modification des paramètres hématologiques et des paramètres de la biochimie du sang démontrant un effet sur les globules rouges et sur la fonction rénale, vraisemblablement associé à l'activité pharmacologique de l'irbesartan et qui est réversible. • L'hyperplasie et l'hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire chez les mâles (≥ 250 mg/kg/jour) et chez les femelles (≥ 500 mg/kg/jour) ont été partiellement réversibles. |

| Espèce / souche | Sexe (n/dose) | Dose (mg/kg/jour) | Voie d'admin. | Durée | Effets |
|-----------------|--|-------------------|---------------|-------------|---|
| Singe | M (5) - F (5) [étude principale] M (3) - F (3) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et ceux recevant une dose élevée] | 0, 10, 30, 90 | orale | 6 mois | <ul style="list-style-type: none"> • L'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliée à la dose chez tous les animaux traités, a été partiellement réversible à la fin du traitement. • On a observé une légère diminution du gain de poids, reliée à la dose, à partir de 30 mg/kg/jour, et une légère anémie, à partir de 10 mg/kg/jour, qui ont été réversibles à la fin du traitement. |
| Singe | M (5) F (5) | 0, 20, 100, 500 | orale | 52 semaines | <ul style="list-style-type: none"> • L'irbesartan a été bien toléré; on a considéré que la plupart des changements observés étaient dus à l'activité pharmacologique du médicament. • Diminution de la tension artérielle, reliée à la dose, à des doses ≥ 20 mg/kg/jour, associée à une nécrose du bout de la queue, vraisemblablement due à une diminution du débit sanguin à des doses de 500 mg/kg/jour. • Hyperplasie et hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliées à la dose chez tous les animaux traités, avec des modifications rénales dégénératives à des doses de 500 mg/kg/jour. • Légère diminution du gain de poids et des paramètres érythrocytaires à des doses ≥ 100 mg/kg/jour. |

Après l'administration par voie orale de doses répétées pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, la plupart des effets reliés au traitement, notés chez toutes les espèces, sont reliés à l'activité pharmacologique de l'irbesartan. On peut considérer le rein comme principal organe cible. L'hyperplasie et l'hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire, qui ont été observées chez toutes les espèces, découlent directement de l'interaction avec le système rénine-angiotensine. L'irbesartan a également entraîné une certaine variation en ce qui a trait à l'hématologie (légère diminution des paramètres érythrocytaires) et à la biochimie du sang (légère élévation des taux d'urée, de créatinine, de phosphore, de potassium et de calcium), vraisemblablement due à une perturbation du débit sanguin rénal. On a également noté une légère diminution du poids du cœur, qui pourrait être le résultat d'une diminution de la charge de travail du cœur, attribuable à une plus faible résistance vasculaire périphérique. À des doses élevées (> 500 mg/kg/jour), on a noté une dégénérescence des reins, qui pourrait être secondaire à des effets hypotenseurs prolongés.

Toxicité subaiguë et chronique (suite)

Irbesartan - hydrochlorothiazide

Tableau 11 : Toxicité subaiguë et chronique de l'association irbesartan - hydrochlorothiazide

| Espèce / souche | Sexe (n/dose) | Dose (mg/kg/jour) | Voie d'admin. | Durée | Effets |
|-----------------|------------------|---------------------------------------|---------------|--------|---|
| Rat | M (20) F (20) | 0*/0**, 10/10, 90/90 90/0, 0/90 | orale | 6 mois | <ul style="list-style-type: none"> • L'exposition à l'HCTZ a été supérieure lorsque cet agent était administré en association avec l'irbesartan que lorsqu'il était administré seul. • Réduction légère et modérée du gain de poids chez les femelles et les mâles, respectivement, recevant une dose élevée (90/90 mg/kg). • Légères diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des érythrocytes chez les femelles ayant reçu la dose élevée du traitement d'association (90/90). • Lors de l'administration de la dose élevée du traitement d'association, on a noté de légères élévations de l'azote uréique et de la phosphatase alcaline (mâles); de légères diminutions des concentrations sériques de potassium et de calcium (12^e semaine); et des diminutions légères à modérées des taux sériques de cholestérol et de triglycérides. • Lors de l'administration de la faible dose du traitement d'association, on a noté de légères diminutions des taux sériques de cholestérol, de triglycérides et de potassium. • Légères élévations du pH de l'urine; concentrations nettement plus faibles des protéines urinaires chez le groupe recevant la dose élevée du traitement d'association. • Baisse du poids du cœur chez les mâles et les femelles recevant des doses de 10/10, 90/90 and 90/0. • Baisse du poids du foie, chez les mâles. • Hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires. • Débit urinaire accru. • Élévation du poids des reins, chez les femelles. • À la nécropsie, on a noté, chez tous les groupes traités, une décoloration des glandes de l'estomac, liée à une nécrose de coagulation en foyer ou à une ulcération de la muqueuse, l'incidence étant légèrement plus élevée chez les rats ayant reçu la dose élevée du traitement d'association. |
| Singe | M (20) F (20) | 0*/0**, 10/10, 90/90 0/90, 90/0 | orale | 6 mois | <ul style="list-style-type: none"> • L'exposition à l'HCTZ a été d'environ 60 % supérieure lorsque cet agent était administré en association avec l'irbesartan que lorsqu'il était administré seul. • Légère réduction du gain de poids chez les mâles recevant la dose élevée du traitement d'association (90/90). • Réduction légère à modérée des concentrations moyennes d'hémoglobine, d'hématocrite et d'érythrocytes dans le groupe recevant la dose élevée du traitement d'association (90/90). • Élévations modérées de l'azote uréique; élévations légères à modérées de la créatinine; |

| Espèce / souche | Sexe (n/dose) | Dose (mg/kg/jour) | Voie d'admin. | Durée | Effets |
|-----------------|---------------|-------------------|---------------|-------|--|
| | | | | | <p>diminutions légères à modérées des concentrations moyennes de sodium, de potassium et de chlorure.</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypertrophie/hyperplasie légère à modérée de l'appareil juxtaglomérulaire [chez tous les animaux recevant l'irbesartan en monothérapie ou en association]. |

* Irbesartan

** Hydrochlorothiazide

Reproduction et tératologie

Irbesartan

Les études menées chez des rats mâles et femelles ont montré que la fertilité et la reproduction n'ont pas été affectées, même à des doses orales d'irbesartan, qui causent une toxicité prononcée (jusqu'à 650 mg/kg/jour). On n'a observé aucun effet important sur le nombre de corps jaunes, d'implants ou de fœtus vivants. L'irbesartan n'a pas affecté la survie, le développement ou la reproduction des descendants, sauf pour ce qui est d'une légère diminution du gain de poids au cours de la lactation, qui a été réversible après le sevrage.

Lors d'une étude portant sur des rates recevant des doses toxiques d'irbesartan (650 mg/kg/jour), on a observé des effets passagers chez les fœtus, dont une incidence accrue de la formation de cavernes pelviennes rénales, à des doses ≥ 50 mg/kg/jour, et d'œdème sous-cutané, à des doses ≥ 180 mg/kg/jour. On a noté de légères diminutions du gain de poids (avant le sevrage) chez les descendants de femelles recevant l'irbesartan à des doses ≥ 50 mg/kg/jour. Chez les lapines gravides, des doses d'irbesartan toxiques (30 mg/kg/jour) ont été associées à la mort de la mère et à l'expulsion des fœtus avant terme. Chez les femelles survivantes ayant reçu cette dose, on a noté une légère augmentation des résorptions précoces. Toutefois, on n'a signalé aucun effet tératogène. Par suite de l'administration par voie orale de doses d'irbesartan radiomarqué, on a noté la présence de radioactivité chez les fœtus de rats et de lapins au cours du dernier stade de la gestation, ainsi que dans le lait des rates. Ces résultats ont été attribués à l'exposition au médicament pendant la fin de la gestation et pendant la lactation.

Irbesartan et hydrochlorothiazide

Lors d'une étude de tératologie de segment II menée chez les rats, l'administration d'une dose de l'association irbesartan et hydrochlorothiazide allant jusqu'à 150 mg/150 mg par kg par jour n'a entraîné aucun effet tératogène. On a noté une baisse du poids des fœtus des rates ayant reçu 150 mg/150 mg par kg par jour.

Études de carcinogénèse et de mutagenèse

Irbesartan

On n'a observé aucun signe de carcinogénicité lorsqu'on a administré l'irbesartan, pendant deux ans, à des rats, à des doses allant jusqu'à 500 et 1 000 mg/kg/jour (chez les mâles et les femelles, respectivement) et à des souris, à une dose à 1 000 mg/kg/jour. À ces doses, le degré d'exposition systémique est de 3,6 à 24,9 fois (rats) et de 3,8 à 6,2 fois (souris) supérieur à celui auquel sont exposés les êtres humains qui reçoivent 300 mg par jour.

L'irbesartan n'a exercé aucun effet mutagène lors d'une batterie de tests *in vitro* (épreuve du dénombrement cellulaire Ames, épreuve de réparation de l'ADN des hépatocytes de rat, essais sur la mutation des gènes des cellules de mammifères V79). On a obtenu des résultats négatifs lors de plusieurs tests menés avec l'irbesartan sur l'induction des aberrations chromosomiques (*in vitro*, test de typage des lymphocytes humains; *in vivo*, test des micronoyaux chez la souris).

Irbesartan et hydrochlorothiazide

Aucune étude de carcinogenèse n'a été menée sur l'association irbesartan et hydrochlorothiazide.

Lors des tests *in vitro* standard, l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide n'ont exercé aucun effet mutagène (épreuve du dénombrement cellulaire Ames et essais sur la mutation des gènes de cellules mammifères d'hamsters chinois).

On a obtenu des résultats négatifs lors de tests menés avec l'association irbesartan et hydrochlorothiazide sur l'induction des aberrations chromosomiques (*in vitro* - test de typage des lymphocytes humains; *in vivo* - test des micronoyaux chez la souris).

RÉFÉRENCES

1. Cazaubon C, Gougat J, Bousquet F, Guiraudou P, Gayraud R, Lacour C *et al.* Pharmacological characterization of SR 47436, a new nonpeptide AT1 subtype angiotensin II receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993; 265:826-834.
2. Hagmann M, Burnier M, Nussberger J, Leenhardt AF, Brouard R, Waeber B *et al.* Natriuretic and hormonal effects of SR 47436 (BMS 186295), a new angiotensin II receptor antagonist in normotensive volunteers. *Am J Hyperten*, 1994; 7 (4,Pt.2): 13A.
3. Marino MR, Langenbacher KM, Raymond RH, Whigan D et Ford NF Pharmacokinetics (pK) and antihypertensive effects of irbesartan (an AII receptor antagonist) in subjects with hypertension. *J Hyperten*, 1996; 14(1): S348.
4. Martinez F, Schmitt F, Savoie C, Leenhardt AF, Brouard R, Peronnet P *et al.* Effect of SR 47436 (BMS 186295) on renal hemodynamics and on glomerular permselectivity in healthy humans. *J Am Soc Nephrol*, 1994; 5: 607.
5. McIntyre M, McFadyen RJ, Meredith PA, Bruard R et Reid JL Dose-ranging study of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan (SR 47436 / BMS 186295) on blood pressure and neurohormonal effects in salt-deplete men. *J Cardiovas Pharmacol*, 1996; 28: 101-106.
6. Ribstein J, Sissmann J, Picard A, Bouroudian M et Mimran A. Effects of the angiotensin II antagonist SR 47436 (BMS 186295) on the pressor response to exogenous angiotensin II and the renin-angiotensin system in sodium replete normal subjects. *J Hypertens*, 1994; 12:131.
7. Sissmann J, Bouroudian M, Armagnac C, Donazollo Y, Latreille M et Panis R. Angiotensin II blockade in healthy volunteers: Tolerability and impact on renin angiotensin system components of single and repeated doses of a new angiotensin II receptor antagonist SR 47436 (BMS 186295). *J Hypertens*, 1994; 12: S92
8. Pool JL *et al.* Dose-Related Antihypertensive Effects of Irbesartan in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension. *American Journal of Hypertension*, 1998, 11: 462-470.
9. Ribstein J, Picard A, Armagnac C, Sissmann J et Mimran A. Inhibition of the Acute Effects of Angiotensin II by the Receptor Antagonist Irbesartan in Normotensive Men. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2001; 37:449-460.
10. Pr AVALIDE[®], sanofi-aventis Canada Inc., Product Monograph dated: le 09 septembre 2015, Control No.: 185045.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Mylan-Irbesartan HCTZ

Comprimés d'irbesartan et hydrochlorothiazide

150/12,5 mg, 300/12,5 mg et 300/25 mg

Norme du fabricant

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit », publiée à la suite de l'autorisation de la mise en marché au Canada de Mylan-Irbesartan HCTZ et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Mylan-Irbesartan HCTZ. Pour toute question au sujet de ce médicament, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Mylan-Irbesartan HCTZ réduit la tension artérielle élevée.

Les effets de ce médicament :

Mylan-Irbesartan HCTZ est une combinaison de deux médicaments : l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide :

- L'irbesartan est un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine (BRA). Il est facile de reconnaître les BRA car le nom de leur ingrédient médicinal se termine par « SARTAN ». L'irbesartan abaisse la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique, un médicament qui incite les reins à éliminer une quantité accrue d'urine, ce qui a pour effet d'abaisser la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas la haute tension artérielle. Il aide à la contrôler. Il est donc important de continuer à prendre Mylan-Irbesartan HCTZ régulièrement même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

Ne prenez pas Mylan-Irbesartan HCTZ si vous :

- êtes allergique à l'irbesartan, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un de ses ingrédients non médicinaux.
- vous êtes allergique à tout médicament dérivé des sulfonamides (sulfamides); la plupart d'entre eux ont un ingrédient médicinal avec un suffixe en « MIDE ».
- avez eu une réaction allergique (œdème aigu angioneurotique) accompagné d'une enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la

langue, de la gorge ou d'une difficulté soudaine à respirer, à avaler, suite à l'administration de tout médicament BRA (de la même catégorie de l'irbesartan). Assurez-vous d'informer votre médecin, infirmière ou pharmacien que cela vous est arrivé.

- souffrez de diabète ou d'une maladie rénale et que vous prenez déjà :
 - un médicament qui abaisse la tension artérielle et qui contient de l'aliskirène (comme RASILEZ®)
 - un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA); il est facile de reconnaître les inhibiteurs ECA car le nom de leur ingrédient médicinal se termine par « -PRIL ».
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Prendre Mylan-irbesartan HCTZ durant la grossesse peut causer des lésions à votre enfant et même entraîner sa mort.
- Si vous allaitez, car Mylan-Irbesartan HCTZ passe dans le lait maternel.
- Êtes atteint de l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
 - intolérance au galactose
 - déficience en lactase de Lapp
 - malabsorption du glucose ou du galactose

Parce que le lactose est un ingrédient non médicinal de Mylan-Irbesartan HCTZ.

Mylan-Irbesartan HCTZ n'est pas recommandé pour les enfants et les adolescents (les personnes de moins de 18 ans).

Ingrédients médicinaux :

Irbesartan et hydrochlorothiazide

Ingrédients non médicinaux :

Les comprimés à 150 mg/12,5 mg et 300 mg/12,5 mg contiennent : silice colloïdal anhydre, croscarmellose de sodium, hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polydextrose, polyéthylène glycol, povidone, dioxyde de titane, and triacétine. Le comprimé à 300 mg/25 mg contient : silice colloïdal anhydre, croscarmellose de sodium, hypromellose, oxyde de fer noir, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, povidone and dioxyde de titane.

Formes posologiques :

Les comprimés Mylan-Irbesartan HCTZ sont disponibles en trois concentrations différentes. Les comprimés renfermant 150 mg d'irbesartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide sont présentés sous forme de comprimé rose pâle, oblong, biconvexe et enrobé par film, portant la gravure « IH 151 » sur une face et « M » sur l'autre face. La concentration suivante renferme 300 mg d'irbesartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Cette teneur est présentée sous forme de comprimé rose pâle, oblong, biconvexe et enrobé par film, portant la gravure « IH 301 » sur une face et « M » sur l'autre face. Les comprimés aux concentrations les plus élevées renferment 300 mg d'irbesartan et 25 mg

d'hydrochlorothiazide. Ces comprimés sont présentés sous forme de comprimé brun, oblong, biconvexe et enrobé par film portant la gravure « IH 302 » sur une face et « M » sur l'autre face.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes - Grossesse
Mylan-Irbesartan HCTZ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez Mylan-Irbesartan HCTZ, arrêtez le traitement par ce médicament et communiquez avec votre médecin, infirmière ou pharmacien dès que possible.

AVANT de prendre Mylan-Irbesartan HCTZ, informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous :

- êtes allergique aux médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, quels qu'ils soient, notamment aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou à la pénicilline;
- souffrez du rétrécissement d'une artère ou d'une valve cardiaque;
- avez eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- avez une insuffisance cardiaque;
- avez un diabète ou une maladie du foie ou des reins;
- êtes atteint de la goutte, ou du lupus érythémateux;
- êtes présentement sous dialyse;
- êtes déshydraté ou avez eu des vomissements, une diarrhée ou une sudation graves;
- prenez un substitut de sel contenant du potassium, un supplément de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type de médicament qui augmente le volume des urines et qui aide votre corps à garder le potassium);
- suivez un régime alimentaire faible en sel;
- prenez un médicament renfermant de l'aliskirène, comme le RASILEZ®, afin d'abaisser la tension artérielle élevée. L'emploi concomitant avec Mylan-Irbesartan HCTZ n'est pas recommandé;
- prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'emploi concomitant avec Mylan-Irbesartan HCTZ n'est pas recommandé;
- êtes âgé de moins de 18 ans;

L'hydrochlorothiazide contenu dans Mylan-Irbesartan HCTZ peut causer des dommages soudains aux yeux :

- **Myopie** : détérioration soudaine de la vision à distance ou vision trouble.

- **Glaucome** : hausse de la pression dans vos yeux, douleur aux yeux. S'il n'est pas traité, le glaucome peut conduire à la cécité permanente.

Ces troubles des yeux sont reliés et ils peuvent se manifester pendant les quelques heures ou semaines qui suivent le début du traitement avec Mylan-Irbesartan HCTZ.

Il est possible que vous deveniez sensible au soleil pendant votre traitement avec Mylan-Irbesartan HCTZ. Il faut réduire votre exposition au soleil tant que vous ne savez pas comment vous réagissez au traitement.

Avant une chirurgie ou une anesthésie générale (même chez le dentiste), informez le médecin ou le dentiste que vous suivez un traitement par Mylan-Irbesartan HCTZ, car il y a un risque de chute brusque de la tension artérielle associée à l'anesthésie générale.

Conduite automobile et utilisation de machines dangereuses : attendez de voir quelle sera votre réponse avec Mylan-Irbesartan HCTZ avant d'accomplir certaines tâches qui demandent une vigilance particulière. Des étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements peuvent survenir, surtout après l'administration de la première dose et lorsque la dose est augmentée.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, il est possible qu'il y ait des interactions avec d'autres médicaments. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tout médicament que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les médicaments alternatifs.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec Mylan-Irbesartan HCTZ :

- l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) employée pour traiter le syndrome de West;
- l'alcool, les barbituriques (somnifères) et les narcotiques (médicaments forts contre la douleur). Ils peuvent causer une baisse de la tension artérielle et des étourdissements lorsque vous passez de la position allongée ou assise à la position debout;
- l'amphotéricine B, un médicament antifongique;
- les médicaments contre le cancer, notamment le cyclophosphamide et le méthotrexate;
- les antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), notamment le citalopram, l'escitalopram et la sertraline;
- les médicaments employés pour traiter le diabète, notamment l'insuline et les médicaments oraux;
- les résines fixatrices d'acides biliaires utilisées pour réduire le cholestérol;

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- les antihypertenseurs, dont les diurétiques, les produits renfermant de l'aliskirène (p. ex. le RASILEZ), ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
- les suppléments de calcium ou de vitamine D;
- les corticostéroïdes utilisés pour traiter les douleurs et l'enflure articulaires ainsi que d'autres problèmes;
- la digoxine, un médicament pour le cœur;
- les médicaments qui ralentissent ou accélèrent le péristaltisme intestinal, notamment l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone;
- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, notamment la carbamazépine et le topiramate;
- les médicaments contre la goutte, notamment l'allopurinol et le probénécide;
- les médicaments hyperglycémisants, comme le diazoxide;
- le lithium, utilisé pour traiter la maladie bipolaire;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour réduire la douleur et l'enflure, notamment l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib;
- les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments de potassium et les substituts du sel contenant du potassium;
- les amines pressives telles que la noradrénaline;
- les myorelaxants utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris le tubocurare;
- la warfarine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez Mylan-Irbesartan HCTZ tous les jours exactement tel qu'on vous l'a prescrit. Il est préférable de prendre votre dose à peu près à la même heure chaque jour.

Mylan-Irbesartan HCTZ peut être pris avec ou sans aliments, mais toujours de la même façon chaque jour. Si Mylan-Irbesartan HCTZ provoque des troubles digestifs, prenez-le avec de la nourriture ou du lait.

Dose habituelle pour un adulte :

La posologie de chaque composant du médicament doit être ajustée séparément.

La dose d'entretien habituelle est de 1 comprimé par jour.

Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose pendant la journée, continuez avec la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

MARCHE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Parmi les effets indésirables possibles, citons les suivants :

- douleur au dos, douleur aux pieds, crampes musculaires, spasmes et douleur, faiblesse, agitation;
- étourdissements, picotements aux doigts, maux de tête et fatigue;
- constipation, diarrhée, nausées, vomissements, diminution de l'appétit, maux d'estomac, gonflement des glandes dans la bouche, saignement sous la peau, éruptions cutanées, taches rouges sur la peau;
- somnolence, insomnie;
- baisse de la libido.

Si vous ressentez l'un des symptômes ci-dessus de façon très marquée, parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Mylan-Irbesartan HCTZ peut entraîner une anomalie des analyses sanguines. Votre médecin décidera quand effectuer des analyses sanguines et interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MARCHE À SUIVRE

| Symptôme/effet | | Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence |
|----------------|---|---|-------------------|--|
| | | Dans immédiatement les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| Fréquent | Faible tension artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère Peut se produire lorsque vous passez de la position allongée ou assise à la position debout. | ✓ | | |
| | Œdème : enflure des mains, des chevilles ou des pieds | | ✓ | |
| | Tachycardie : hausse du rythme | | ✓ | |

| EEFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MARCHE À SUIVRE | | | | |
|--|--|---|-------------------|--|
| Symptôme/effet | | Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence |
| | | Dans immédiatement les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| | des battements du cœur | | | |
| | Baisse ou augmentation du niveau de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et malaise général | | ✓ | |
| Peu fréquent | Réaction allergique : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer | | | ✓ |
| | Troubles des reins : changement de la fréquence des urines, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue | | ✓ | |
| | Troubles du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit | | ✓ | |
| | Hausse du taux de sucre dans le sang : mictions fréquentes, soif et faim | ✓ | | |
| | Rhabdomyolyse : douleur musculaire inexplicable, | | ✓ | |

| EEFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MARCHE À SUIVRE | | | | |
|--|---|---|-------------------|--|
| Symptôme/effet | | Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence |
| | | Dans immédiatement les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| | sensibilité ou faiblesse des muscles, urines brun foncé | | | |
| | Baisse du taux de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, malaises, douleurs et symptômes semblables à ceux de la grippe | | ✓ | |
| | Baisse du taux des plaquettes sanguine : ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse | | ✓ | |
| Très rare | Épidermolyse bulleuse: desquamation grave de la peau particulièrement au niveau de la bouche et des yeux | | | ✓ |
| Inconnu | Yeux : - Myopie : détérioration soudaine de la vision à distance ou vision trouble - Glaucome : hausse de la pression interne dans vos yeux, yeux douloureux | | | ✓ |
| | Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement | | ✓ | |
| | Inflammation du pancréas : douleur abdominal persistante et qui empire lorsque vous vous allongez, nausée, vomissement | | ✓ | |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Mylan-Irbesartan HCTZ, veuillez contacter votre médecin, infirmière ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés Mylan-Irbesartan HCTZ à la température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C).

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

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- En ligne sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir.
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffetMC (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document peut être consulté à l'adresse : www.mylan.ca

Vous pouvez obtenir la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC, au 1-800-575-1379

Ce dépliant a été rédigé par : Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Dernière révision : le 24 novembre 2015



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca