

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **MINT-IRBESARTAN/HCTZ**

(Comprimés d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide)

Comprimés dosés à 150/12,5 mg, 300/12,5 mg et 300/25 mg

Norme maison

Bloqueur des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II et diurétique

Mint Pharmaceuticals Inc.  
1093 Meyerside Drive, Unité 1  
Mississauga (Ontario)  
L5T 1J6

Date de révision :  
Le 26 août 2019

**Numéro de contrôle : 230635**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	21
SURDOSAGE .....	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	24
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	28
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>29</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	29
ESSAIS CLINIQUES .....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	33
TOXICOLOGIE .....	34
RÉFÉRENCES .....	42
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>44</b>

## Pr MINT-IRBESARTAN/HCTZ

Comprimés d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentrations	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimé 150/12,5 mg 300/12,5 mg 300/25 mg	Les comprimés MINT-IRBESARTAN/HCTZ (irbésartan et hydrochlorothiazide) dosés à 150 mg/12,5 mg, 300/12,5 mg et 300 mg/25 mg contiennent : croscarmellose sodique, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone-K30 et eau purifiée.  Les comprimés MINT-IRBESARTAN/HCTZ dosés à 300 mg/25 mg contiennent également hypromellose, oxyde de fer noir, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane.

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MINT-IRBESARTAN/HCTZ (irbésartan 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  $\geq 110$  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).

MINT-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 > 65 ans et les patients plus jeunes (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières).

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de l'association irbésartan et hydrochlorothiazide n'ont pas été établies chez les patients < 18 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières).

## CONTRE-INDICATIONS

MINT-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 m<sup>2</sup>) (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 MINT-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 l'administration de MINT-IRBESARTAN/HCTZ (irbésartan et hydrochlorothiazide) le plus tôt possible. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières.)

## Généralités

Les effets de l'irbésartan 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'irbésartan altère ces fonctions. Lorsque l'on s'engage dans de telles activités, il faut tenir compte du fait qu'à l'occasion, des étourdissements ou de la fatigue peuvent se manifester lors d'un traitement antihypertenseur.

## **Carcinogenèse et mutagenèse**

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

Un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC)] suite à la thérapie avec l'hydrochlorothiazide a été rapporté dans quelques études épidémiologiques. Le risque pourrait être supérieur suite à une utilisation prolongée ou plus intensive d'hydrochlorothiazide (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un des mécanismes menant au CPAM (voir TOXICOLOGIE, Études de carcinogenèse et de mutagenèse -Hydrochlorothiazide).

Les patients qui utilisent l'hydrochlorothiazide devraient être informés du risque potentiel de CPAM. Ils devraient être avisés d'inspecter leur peau régulièrement pour signaler rapidement toute nouvelle lésion suspecte ou tout changement à des lésions existantes à leur professionnel de la santé. Les patients devraient limiter leur exposition au soleil, éviter le bronzage artificiel et utiliser une protection solaire adéquate (p. ex. un écran solaire à large spectre avec un FPS de 30 ou plus, des vêtements protecteurs et un chapeau) afin de minimiser les risques de cancer de la peau.

Un traitement autre que l'hydrochlorothiazide pourrait être considéré pour les patients qui sont à haut risque de CPAM (p. ex. peau pâle, histoire personnelle ou familiale de cancer de la peau, thérapie immunosuppressive concomitante, etc.) (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

## **Appareil cardiovasculaire**

### **Hypotension**

On a signalé, à l'occasion, une hypotension symptomatique après l'administration de l'irbésartan et, dans certains cas, après la prise de la première dose. L'hypotension se manifesterait 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). Des considérations semblables s'appliquent 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 la réduction de la postcharge n'est pas aussi marquée dans leur cas.

### **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 irbésartan des comprimés d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide, 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 m<sup>2</sup>). Par conséquent, l'emploi concomitant de MINT-IRBESARTAN/HCTZ et de médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'utilisation de MINT-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 irbésartan des comprimés d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide, avec d'autres bloqueurs du SRA, comme les inhibiteurs de l'ECA ou les 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 et métabolisme**

Les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner des déséquilibres hydriques ou électrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). On doit, à intervalle approprié, mesurer périodiquement le taux d'électrolytes dans le sang afin de détecter tout déséquilibre électrolytique possible.

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.

Une hyperuricémie peut se manifester et une crise aiguë de goutte peut être déclenchée chez certains patients traités par les diurétiques thiazidiques.

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

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 présenter 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.

### **Troubles ophtalmiques**

#### Glaucome secondaire aigu à angle fermé et/ou myopie aiguë

L'hydrochlorothiazide est un sulfamide. Les sulfamides et les dérivés de sulfamide peuvent causer une réaction idiosyncrasique pouvant entraîner un glaucome aigu à angle fermé secondaire et/ou une myopie aiguë (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). Les symptômes comprennent l'apparition soudaine d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire survenant généralement dans les heures ou les semaines suivant l'amorce du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vue, s'il n'est pas traité. Le premier traitement indiqué est de cesser l'administration du médicament le plus tôt possible. Des traitements médicaux ou chirurgicaux d'urgence pourraient devoir être envisagés si on n'arrive pas à maîtriser la pression intraoculaire. Des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline pourraient constituer des facteurs de risque favorisant un glaucome aigu à angle fermé.

### **Fonction rénale**

#### Azotémie

Une azotémie peut être déclenchée ou aggravée par l'hydrochlorothiazide. Les effets du médicament peuvent devenir cumulatifs 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

En raison de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), on a noté des modifications de la fonction rénale chez les sujets prédisposés. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du SRAA, tels que 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 patients prédisposés, l'administration concomitante d'un diurétique pourrait davantage accroître le risque.

L'emploi de BRA, y compris le composant irbésartan des comprimés d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide, ou d'inhibiteurs de l'ECA avec des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale de modérée à grave ( $DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, les inhibiteurs de l'ECA ou les médicaments renfermant de l'aliskirène).

L'emploi de BRA, y compris le composant irbésartan de MINT-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'irbésartan, une évaluation appropriée de la fonction rénale s'impose.

Les diurétiques thiazidiques devraient être administrés avec prudence.

Puisqu'il renferme de l'hydrochlorothiazide, MINT-IRBESARTAN/HCTZ (irbésartan et hydrochlorothiazide) n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine  $\leq 30 \text{ mL/min}$ ).

### **Peau**

#### Photosensibilité

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées après l'utilisation de diurétiques thiazidiques. Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement avec un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement devrait être cessé.

Chez les patients qui présentent des lésions psoriasiques ou qui ont des antécédents de psoriasis, il importe d'évaluer soigneusement les bienfaits et les risques liés à l'emploi de MINT-IRBESARTAN/HCTZ, étant donné que ce médicament peut exacerber les symptômes de la maladie.



## Populations particulières

### Femmes enceintes

Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine (SRA), 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 l'administration de MINT-IRBESARTAN/HCTZ le plus tôt possible.

L'utilisation d'un BRA pendant la grossesse est contre-indiquée. Les données épidémiologiques sur le risque de tératogénicité suivant l'exposition aux inhibiteurs de l'ECA (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. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par un BRA doit être interrompu immédiatement, 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 porter une attention particulière 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, les données limitées sur ces procédures n'ont pas montré de bienfait clinique significatif. L'irbésartan 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 du fœtus ou du 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'irbésartan est excrété dans le lait maternel, mais on a décelé des taux importants de radioactivité dans le lait des rates allaitantes. Les diurétiques thiazidiques sont excrétés dans le lait maternel. De fortes doses d'un diurétique thiazidique entraînant une diurèse intense pourrait 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 n'ont pas été établies.

### Personnes âgées (> 65 ans)

Parmi les 2 650 patients hypertendus ayant reçu l'irbésartan/l'hydrochlorothiazide pendant les études cliniques, 618 étaient âgés de  $\geq 65$  ans. On n'a observé aucune différence globale, reliée 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.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

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

Les effets indésirables (EI) le plus couramment signalées (survenant chez  $\geq 10$  % des patients traités par l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide) ont été les maux de tête (11,0 %), qui se sont manifestés plus fréquemment dans le groupe sous placebo (16,1 %).

Les EI entraînant le plus couramment une intervention clinique (abandon d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide) ont été les étourdissements (0,7 %) et les maux de tête (0,7 %). L'hypotension en tant qu'EI risque davantage de se manifester chez des patients qui présentent une déplétion volumique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire, sous Hypotension).

Les effets indésirables suivants, potentiellement graves, ont été signalés, dans de rares cas, chez les sujets recevant l'irbésartan lors d'études cliniques contrôlées : la syncope et l'hypotension.

### **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'un EI, observé en clinique ou en laboratoire, chez 3,6 % des patients traités par l'irbésartan/hydrochlorothiazide, par rapport à 6,8 % des patients recevant le placebo.

Les EI qui se sont manifestés lors des études cliniques contrôlées par placebo chez  $\geq 1$  % des patients ayant reçu l'association irbésartan/hydrochlorothiazide, sans égard à leur lien avec le médicament, 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  $\geq 1$  % des patients ayant reçu l'association irbésartan/hydrochlorothiazide**

	<b>Irbésartan/ HCTZ n = 898 (%)</b>	<b>Irbésartan n = 400 (%)</b>	<b>HCTZ n = 380 (%)</b>	<b>Placebo n = 236 (%)</b>
<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>				
Éruption cutanée	1,2	1,8	3,2	1,7
<i>Appareil gastro-intestinal</i>				
Nausée/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
Douleur abdominale	1,7	1,5	1,6	0,8
<i>Effets d'ordre général</i>				
Fatigue	6,5	4,0	3,2	3,0
Grippe	2,8	2,0	1,8	1,3
Douleur thoracique	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>				
Maux de tête	11,0	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  $\geq 110$  mm Hg), les EI signalés au cours du suivi d'une durée de sept semaines étaient similaires tant chez les patients ayant reçu un traitement initial par l'association irbésartan et hydrochlorothiazide que chez les patients ayant reçu un traitement initial par l'irbésartan.

**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  $\geq 1$  % des patients souffrant d'hypertension grave ayant reçu l'association irbésartan/hydrochlorothiazide**

	<b>Nombre (%) de sujets Irbésartan/HCTZ N = 468</b>	<b>Nombre (%) de sujets Irbésartan N= 227</b>
Mal de tête	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
Nausée	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 EI prédéfinis, signalés dans le groupe sous irbésartan et hydrochlorothiazide et dans le groupe sous irbésartan, ont été, respectivement, les suivantes : syncope, 0 %, dans les deux groupes; hypotension, 0,6 % et 0 %; étourdissements, 3,6 % et 4,0 %; maux de tête, 4,3% et 6,6 %; hyperkaliémie, 0,2% et 0% et hypokaliémie, 0,6 % et 0,4 %.

Le taux d'abandons en raison des EI a été de 1,9 % et de 2,2 % dans les groupes sous irbésartan et hydrochlorothiazide et sous irbésartan, respectivement.

### **Irbésartan seul**

De plus, les effets suivants, possiblement d'importance, sont survenus chez  $< 1$  % des patients recevant de l'irbésartan, sans égard à la relation de cause à effet avec le médicament:

Organisme entier : frissons, œdème facial, fièvre, œdème 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;

Système endocrinien : 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 musculosquelettique au thorax, trauma musculosquelettique, 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;

Organes sensoriels: conjonctivite, otite, douleur otique, anomalie de l'ouïe, altération du goût troubles de la vision.

### **Hydrochlorothiazide seule**

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 œdème 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**

### **IRBÉSARTAN ET HYDROCHLOROTHIAZIDE**

Épreuves de la fonction 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 irbésartan et hydrochlorothiazide en monothérapie, un patient a abandonné le traitement en raison d'une élévation des enzymes hépatiques.

Créatinine et azote uréique sanguin : On a observé de légères élévations de l'azote uréique ou des concentrations de créatinine sérique chez 2,3 % des patients. Aucun patient n'a abandonné le traitement en raison d'une élévation de l'azote uréique. Un patient présentant une légère élévation des concentrations de créatinine sérique a abandonné le traitement.

### **IRBÉSARTAN**

Épreuves de la fonction hépatique : Lors d'études contrôlées par placebo, on a noté une élévation de  $\geq 3X$  la limite supérieure de la normale (LSN) des concentrations d'aspartate aminotransférase (ASAT) et de sérum glutamopyruvique transaminase (ALAT) chez 0,1 % et 0,2 %, respectivement, des patients traités par l'irbésartan, et chez 0,3 % et 0,3 %, respectivement, de ceux recevant le placebo. Chez les patients traités par l'irbésartan pendant une période moyenne de  $> 1$  an, l'incidence cumulative de l'élévation de  $\geq 3X$  la LSN des concentrations d'ASAT et/ou d'ALAT a été de 0,4 %.

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

Créatinine et azote uréique sanguin : 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'irbésartan 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 de l'irbésartan. Aucun patient n'a dû abandonner le traitement en raison d'anémie.

Neutropénie : Une neutropénie ( $< 1\ 000$  cellules/mm<sup>3</sup>) a été observée chez 0,3 % des patients traités par l'irbésartan, 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, lymphocytopénie et thrombocytopénie.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

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

### ***Irbésartan+ hydrochlorothiazide***

Organisme entier : asthénie, syncope;

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique : résultats élevés des tests d'exploration fonctionnelle hépatique; troubles hépatobiliaires (hépatite aiguë, hépatite cholestatique ou cytolytique); ictère;

Système immunitaire : réactions anaphylactiques; choc anaphylactique; œdème aigu angioneurotique (se manifestant par l'enflure du visage, des lèvres et/ou de la langue) dans de rares cas.

Appareil locomoteur : myalgie;

Reins : dysfonctionnement rénal, y compris des cas d'insuffisance rénale chez les patients à risque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal – Insuffisance rénale);

### ***Irbésartan seul***

Appareil locomoteur : 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.

### ***Hydrochlorothiazide seule***

Oreille/nez/gorge : acouphène;

Appareil gastro-intestinal : anorexie, irritation gastrique, sialadénite;

Sang : agranulocytose, aplasie médullaire, leucopénie, thrombocytopénie (y compris purpura thrombocytopénique);

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique : pancréatite;

Système immunitaire : angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée), photosensibilité;

Cinq sens classiques : troubles oculaires (vision trouble, glaucome aigu à angle fermé secondaire et/ou myopie aiguë), xanthopsie.

Reins : néphrite interstitielle;

Appareil respiratoire : détresse respiratoire (y compris pneumonite et œdème pulmonaire),

Peau : psoriasis (et exacerbation du psoriasis), syndrome de Lyell

**Cancer de la peau autre que le mélanome :** Certaines études épidémiologiques ont suggéré un risque plus élevé de carcinome spinocellulaire (CSC) et basocellulaire (CBC) avec une utilisation plus prolongée ou intensive d'hydrochlorothiazide. Prenant en considération l'incertitude importante autour des données probantes, une revue systématique et méta-analyse effectuée par Santé Canada suggère que l'utilisation d'hydrochlorothiazide pour plusieurs années (>3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas additionnels (95 % IC, de 112 à 133 cas additionnels) de CSC par 1 000 patients traités comparativement aux patients non traités avec l'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études observationnelles);
- 31 cas additionnels (95 % IC, de 24 à 37 cas additionnels) de CBC par 1 000 patients traités comparativement aux patients non traités avec l'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études observationnelles).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

L'irbésartan 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	Selon l'expérience avec l'emploi d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante d'irbésartan avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des substituts de sel contenant du potassium ou d'autres produits médicinaux qui augmentent les taux de potassium pourrait entraîner une augmentation des taux sériques de potassium, parfois graves. Une telle coadministration exige un suivi étroit des taux sériques de potassium. L'administration	



Nom propre	Réf.	Effets	Commentaires cliniques
		concomitante d'un diurétique thiazidique peut atténuer tout effet que pourrait avoir l'irbésartan 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 également : Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs de l'ECA ou les médicaments renfermant de l'aliskirène	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser les effets d'autres médicaments hypertenseurs (par ex. la guanéthidine, le méthyl dopa, les bêtabloquants, les vasodilatateurs, les inhibiteurs des canaux calciques, les diurétiques, inhibiteurs de l'ECA, les BRA et les inhibiteurs directs de la rénine).	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent causer un déséquilibre liquidien ou électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie 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 cyclophosphamide et le méthotrexate	ECS	L'emploi concomitant de diurétiques thiazidiques peut entraîner une réduction de l'excrétion rénale d'agents cytotoxiques et favoriser leurs effets myélodépressifs.	Le statut hématologique des patients qui reçoivent cette combinaison doit être suivi de près. Il pourrait être nécessaire d'effectuer un ajustement de la dose des agents cytotoxiques.
Bêtabloquants	ECS	L'effet hyperglycémiant des bêtabloquants pourrait être exacerbé 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	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

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaires cliniques
		de 30 à 35 % l'absorption de l'hydrochlorothiazide.	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 par les thiazidiques.	
Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène	EC	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. L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs de l'ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de néphropathie diabétique et n'est généralement pas	Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaires cliniques
		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.	
Digoxine	EC	Lors de l'administration de 150 mg d'irbésartan, une fois par jour, on n'a observé, à l'état d'équilibre, aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine. Les déséquilibres électrolytiques causés par les diurétiques thiazidiques (p. ex. l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie) augmentent le risque de toxicité de la digoxine, laquelle peut aboutir à des arythmies mortelles.	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. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster les doses de digoxine ou de diurétique thiazidique au besoin.
Agents modifiant la motilité gastro-intestinale (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.	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.

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaires cliniques
		Comme dans le cas des autres médicaments qui éliminent le sodium, la présence d'irbésartan peut réduire l'élimination du lithium. On a signalé des augmentations des concentrations sériques de lithium et de toxicité par le lithium avec l'emploi concomitant d'irbésartan et de lithium.	Il faut surveiller de près les taux sériques de lithium si l'on doit administrer de l'irbésartan en même temps que des sels de lithium.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-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 des BRA, dont l'irbésartan, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, notamment une éventuelle insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont habituellement réversibles. L'effet antihypertenseur des BRA, y compris de l'irbésartan, 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'irbésartan et des AINS.</p> <p>Lorsqu'on administre simultanément l'association irbésartan/hydrochlorothiazide et un AINS, on doit surveiller étroitement le patient pour déterminer si l'on obtient l'effet 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 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.

Nom propre	Réf.	Effets	Commentaires cliniques
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'irbésartan, 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'irbésartan ni sur l' $ASC_{(inf)}$  ou la  $t_{1/2}$  de l'hydrochlorothiazide. À jeun ou avec des aliments, le  $T_{max}$  de l'irbésartan 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 étant 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 irbésartan et 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 MINT-IRBESARTAN/HCTZ (irbésartan et hydrochlorothiazide) doit être établie par l'adaptation des doses individuelles de chacun des deux agents.
- L'emploi de MINT-IRBESARTAN/HCTZ n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

- Un ajustement 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**

Une fois que la tension artérielle du patient a été stabilisée avec chacun des composants, tel que décrit ci-dessous, un comprimé MINT-IRBESARTAN/HCTZ dosé à soit 150/12,5 mg, 300/12,5 mg ou 300/25 mg une fois par jour peut être substitué si les doses des deux agents sont les mêmes que ceux de l’association fixe d’irbésartan et d’hydrochlorothiazide

MINT-IRBESARTAN/HCTZ peut être administré avec ou sans aliments, mais toujours de façon constante à cet égard.

#### **Irbésartan en monothérapie**

La dose recommandée d’irbésartan 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)

La dose de départ de MINT-IRBESARTAN/HCTZ pour le traitement initial de l’hypertension grave est de un comprimé MINT-IRBESARTAN/HCTZ à 150/12,5 mg, une fois par jour, (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et ESSAIS CLINIQUES : Hypertension grave). Après 2 - 4 semaines de traitement, on peut augmenter la dose jusqu’à un maximum de 300/25 mg, une fois par jour. MINT-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**

#### **Patients traités 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’irbésartan. Lorsque cela est possible, il faut cesser l’administration de tout diurétique 2 - 3 jours avant le début du traitement par l’irbésartan 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, l’irbésartan doit être administré avec prudence et la tension artérielle doit être surveillée de près. La dose initiale recommandée d’irbésartan 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’irbésartan n’est nécessaire chez la plupart des patients âgées. Toutefois, en prescrivant le médicament à cette population, il faut prendre certaines précautions, 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'irbésartan 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 MINT-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 MINT-IRBESARTAN/HCTZ à la posologie habituelle tant que 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. MINT-IRBESARTAN/HCTZ n'est donc pas recommandé.

### **Dose oubliée**

Si le patient oublie de prendre une dose de MINT-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 la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, communiquer avec le centre antipoison régional.**

Il n'existe aucune donnée précise concernant le traitement du surdosage par une association d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide. Le cas échéant, on doit surveiller le patient de près et amorcer un traitement symptomatique et de soutien, incluant la rééquilibration hydroélectrolytique.

### **Irbésartan**

Il n'existe que très peu de données, voir aucune, 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'irbésartan 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

MINT-IRBESARTAN/HCTZ (irbésartan et hydrochlorothiazide) allie l'action de l'irbésartan, un bloqueur des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II (BRA), et celle de l'hydrochlorothiazide, un diurétique thiazidique.

#### Irbésartan

L'irbésartan inhibe les effets de l'angiotensine II en bloquant les récepteurs AT<sub>1</sub>.

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'irbésartan 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 AT<sub>1</sub> qui se trouvent dans de nombreux tissus. L'irbésartan n'exerce aucune activité agoniste sur les récepteurs AT<sub>1</sub>. Les récepteurs AT<sub>2</sub> se trouvent, eux aussi, dans de nombreux tissus, mais, jusqu'à présent, ils n'ont pas été associés à l'homéostasie cardiovasculaire. L'irbésartan n'a essentiellement aucune affinité pour les récepteurs AT<sub>2</sub>.

L'irbésartan n'inhibe pas l'action de l'ECA, aussi appelée kininase II, l'enzyme 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, 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 conséquent, 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**

### Irbésartan

Chez des sujets en bonne santé, l'administration par voie orale d'une seule dose d'irbésartan  $\leq 300$  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'irbésartan, respectivement.

Chez les patients hypertendus, l'inhibition des récepteurs de l'angiotensine II, suivant l'administration prolongée d'irbésartan, a entraîné une élévation 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 ont généralement diminué après l'administration de l'irbésartan, toutefois, aux doses recommandées, les concentrations sériques de potassium n'ont pas été modifiées de façon significative.

Au cours des études cliniques, on n'a noté qu'une hausse minime de l'effet hypotenseur à des doses de  $\geq 300$  mg.

L'effet antihypertenseur de l'irbésartan s'est manifesté après l'administration de la première dose et il est très notable après une à deux semaines, l'effet maximal se produisant dans les 4 à 6 semaines. Lors d'études prolongées, l'effet de l'irbésartan a semblé se maintenir pendant plus de un an. Dans les études contrôlées, la fréquence cardiaque moyenne est restée essentiellement inchangée chez les patients traités par l'irbésartan.

On n'a constaté aucun effet rebond après l'arrêt du traitement par l'irbésartan.

Chez les patients hypertendus de race noire, la réponse de la tension artérielle à la monothérapie par l'irbésartan 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 s'est manifestée en l'espace de 2 heures et l'effet maximal, en l'espace de 4 heures environ. L'effet diurétique dure approximativement de 6 - 12 heures.

### Irbésartan et hydrochlorothiazide

Les composants de l'association irbésartan et hydrochlorothiazide se sont avérés capables d'exercer un effet additif sur l'abaissement de la tension artérielle, réduisant la tension artérielle dans une plus grande mesure que chacun des agents seuls.

L'effet antihypertenseur de l'irbésartan associé à l'hydrochlorothiazide a été apparent après la première dose et il a été notable en l'espace de 1 - 2 semaines, l'effet maximal se produisant après 6 - 8 semaines. Lors des études de suivi au long cours, l'effet de l'association irbésartan et hydrochlorothiazide s'est maintenu pendant > 1 an.

## Pharmacocinétique

**Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan**

Irbésartan	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (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 <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	Clairance (mL/minute)	Volume de distribution (L/kg)
Dose unique moyenne	1.5-2	5-15	Plasmatique 192-343 Prédominance rénale (inchangée)	1,5-4,2

### Irbésartan

#### *Absorption*

L'irbésartan est un agent actif lorsque administré par voie orale. L'absorption de l'irbésartan administré par voie orale est rapide et totale, et sa biodisponibilité absolue moyenne se situe entre 60 et 80 %. Après l'administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales de l'irbésartan sont atteintes en 1,5 à 2 heures. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 3 jours.

#### *Distribution*

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

L'irbésartan se fixe aux protéines plasmatiques à environ 96 %, surtout à l'albumine et à l'acide  $\alpha$ 1-glycoprotéinique.

#### *Métabolisme*

L'irbésartan est métabolisé par glycoconjuguaison et par oxydation par le système du cytochrome P-450.

#### *Excrétion*

L'irbésartan et ses métabolites sont excrétés par les voies biliaire et rénale. Après l'administration par voie orale ou intraveineuse de l'irbésartan marqué au <sup>14</sup>C, environ 20 % de la radioactivité se retrouve dans l'urine, et le reste dans les selles. Moins de 2 % de la dose est excrétée dans l'urine, à l'état inchangé. La pharmacocinétique de l'irbésartan 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 - 70 %.

#### *Distribution*

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta, mais non la barrière hématoencéphalique. 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 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'irbésartan n'a pas été modifiée de façon significative, mais les valeurs de l'ASC 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'irbésartan 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.

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Les comprimés MINT-IRBESARTAN/HCTZ (irbésartan et hydrochlorothiazide) peuvent être entreposés entre 15 °C et 30 °C.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés MINT-IRBESARTAN/HCTZ (irbésartan et hydrochlorothiazide) à 150/12,5 mg sont de couleur pêche, marbrés, de forme ovale, biconvexes et non pelliculés avec « L180 » gravé sur une face et aucune inscription sur l'autre face.

Les comprimés MINT-IRBESARTAN/HCTZ 300/12,5 mg sont de couleur pêche, marbrés, de forme ovale, biconvexes et non pelliculés avec « L181 » gravé sur une face et aucune inscription sur l'autre face.

En plus des ingrédients actifs, soit l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide, chaque comprimé contient : croscarmellose sodique, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone-K30 et eau purifiée pour les deux concentrations.

Les comprimés MINT-IRBESARTAN/HCTZ 300/25 mg sont d'un brun rosâtre, de forme ovale, biconvexes et pelliculés avec « L182 » gravé sur une face et aucune inscription sur l'autre face.

En plus des ingrédients actifs, soit l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide, chaque comprimé dosé à 300/25 mg contient : croscarmellose sodique, hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, povidone-K30, eau purifié et dioxyde de titane.

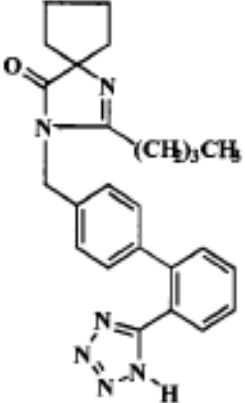
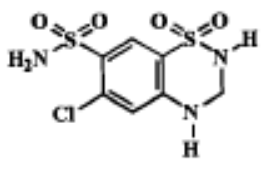
Les comprimés MINT-IRBESARTAN/HCTZ à 150/12,5 mg, 300/12,5 mg et 300/25 mg sont disponibles en plaquettes alvéolées de 100 comprimés et en flacons de 30, de 100 et de 1 000 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : irbésartan et hydrochlorothiazide

	<b>Irbésartan</b>	<b>Hydrochlorothiazide</b>
Nom chimique	2-butyl-3-[(21-(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-benzothiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde
Formule moléculaire	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
Formule développée		
Masse moléculaire	428,5	297,7
Propriétés physicochimiques	L'irbésartan, poudre cristalline blanche à blanc cassé, est un composé non polaire ayant un coefficient de partition (octanol/eau) de 10,1 à un pH de 7,4. L'irbésartan 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. L'hydrochlorothiazide est légèrement soluble dans l'eau et très soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium.

### ESSAIS CLINIQUES

#### Étude de biodisponibilité comparative

Une étude pivot de type croisé, à dose unique et à répartition aléatoire, a été menée en double insu auprès de 21 volontaires sains et à jeun de sexe masculin dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide à 300 mg/25 mg (MINT-IRBESARTAN/HCTZ, MINT Pharmaceuticals Inc.) à celle des comprimés Avalide<sup>MD</sup> à 300 mg/25 mg (AVALIDE, Bristol-Myers Squibb-Sanofi-Aventis Canada Inc.). Les résultats sont résumés à la page suivante.

## RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Irbésartan (1 x 300 mg, administré sous forme de comprimé à 300 mg/25 mg (irbésartan et hydrochlorothiazide)) À partir de données mesurées <b>non corrigées pour la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Irbésartan/HCTZ en comprimés à 300 mg/25 mg*	Avalide® en comprimés à 300 mg/25 mg † (Bristol-Myers Squibb Canada)	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>t</sub> (ng.h/mL)	16567,5 17446,3 (33,56)	16726,2 17654,5 (34,87)	99,05	90,72 - 108,15
ASC <sub>inf</sub> (ng.h/mL)	17217,8 18446,5 (34,36)	17774,7 18932,6 (34,85)	96,87	87,91 - 106,73
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3572,2 3756,2 (34,02)	3091,6 3262,4 (31,97)	115,55	105,95 - 126,01
T <sub>max</sub> § (h)	1,00 (0,50 - 3,00)	1,25 (0,50 - 5,00)		
T <sub>1/2</sub> € (h)	9,24 (41,01)	8,35 (32,56)		

\* MINT-IRBESARTAN/HCTZ (irbésartan et hydrochlorothiazide) en comprimés à 300 mg/25 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.)

† Avalide® (irbésartan et hydrochlorothiazide) en comprimés à 300 mg/25 mg (Sanofi-Aventis Canada Inc./Distribué by Bristol-Myers Squibb Canada), a été acheté au Canada

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane ou valeurs limites

€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Hydrochlorothiazide (1 x 25 mg, administré sous forme de comprimé à 300 mg/25 mg (irbésartan et hydrochlorothiazide)) À partir de données mesurées <b>non corrigées pour la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Irbésartan/HCTZ en comprimés à 300 mg/25 mg*	Avalide® en comprimés à 300 mg/25 mg † (Bristol-Myers Squibb Canada)	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>t</sub> (ng.h/mL)	973,60 987,78 (17,70)	991,69 1001,34 (13,23)	98,18	94,06 - 102,47
ASC <sub>inf</sub> (ng.h/mL)	1031,28 1047,01 (18,34)	1048,32 1058,24 (13,42)	98,37	94,25 - 102,67
C <sub>max</sub> (ng/mL)	147,70 152,05 (24,18)	155,22 160,72 (24,06)	95,16	87,67 - 103,28
T <sub>max</sub> § (h)	2,00 (1,00 - 3,50)	1,50 (0,75 - 4,00)		
T <sub>1/2</sub> € (h)	9,82 (19,54)	9,98 (14,16)		

\* MINT-IRBESARTAN/HCTZ (irbésartan et hydrochlorothiazide) en comprimés à 300 mg/25 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.)

† Avalide® (irbésartan et hydrochlorothiazide) en comprimés à 300 mg/25 mg (Sanofi-Aventis Canada Inc./Distribué by Bristol-Myers Squibb Canada), a été acheté au Canada

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane ou valeurs limites

€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

## **Irbésartan et hydrochlorothiazide**

Les effets antihypertenseurs des comprimés d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide ont été évalués lors de 4 études contrôlées par placebo, d'une durée de 8 à 12 semaines, chez des patients souffrant d'hypertension légère à modérée. Mil neuf cent quatorze (1 914) patients ont été randomisés pour recevoir une association à dose fixe d'irbésartan (37,5 à 300 mg) et d'hydrochlorothiazide (6,25 – 25 mg). Lors d'une étude factorielle, on a comparé toutes les associations d'irbésartan (37,5 mg, 100 mg et 300 mg ou placebo) et d'hydrochlorothiazide (6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg ou placebo). Les associations irbésartan-hydrochlorothiazide à 75/12,5 mg et 150/12,5 mg ont été comparées à ces mêmes agents administrés en monothérapie et au placebo dans le cadre d'une étude distincte. Une troisième étude a évalué la tension artérielle en ambulatoire après huit semaines de traitement par l'association irbésartan/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'irbésartan (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'irbésartan 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'irbésartan en monothérapie. L'ajout de l'hydrochlorothiazide à l'irbésartan 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'irbésartan ou à l'hydrochlorothiazide en monothérapie. L'administration d'une dose quotidienne de l'association irbésartan-hydrochlorothiazide de 150/12,5 mg, de 300/12,5 mg ou de 300/25 mg a provoqué 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'irbésartan (75-150 mg) ou un placebo. L'ajout de l'irbésartan (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'irbésartan a été moins important. La réponse globale au traitement d'association était semblable pour les patients des deux races.

### **Hypertension grave**

Dans le cadre d'une étude clinique multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 7 semaines, on a évalué l'efficacité de l'association irbésartan et 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 2 mesures prises à différentes occasions, en l'absence de traitement antihypertenseur). Les patients ont été randomisés pour recevoir soit

l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide dosé à 150/12,5 mg ou l'irbésartan dosé à 150 mg, une fois par jour et ont été suivis afin d'évaluer la réponse de la tension artérielle. Après 1 semaine, la dose initiale de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide a été augmentée à 300/25 mg et celle de l'irbésartan, à 300 mg. Le paramètre d'évaluation primaire a été la comparaison, après 5 semaines, du pourcentage de patients ayant atteint une TAD en position assise < 90 mm Hg au creux. Un 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 TAS en position assise < 140 mm Hg.

### Données démographiques et plan d'étude

Dans cette étude, 697 patients ont été randomisés dans un rapport 2:1 pour recevoir le traitement d'association (irbésartan et hydrochlorothiazide, n = 468) ou l'irbésartan en monothérapie (n = 229). Parmi les participants, 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 l'association irbésartan et hydrochlorothiazide menée chez des sujets souffrant d'hypertension grave**

N° de l'étude	Plan d'étude	Dose, voie d'administration et durée du traitement	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen en années (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 irbésartan/HCTZ à 150/12,5 mg ou de l'irbésartan à 150 mg, puis, après 1 semaine, augmentation de la dose à 300/25 mg et à 300 mg, respectivement.	697 Irbésartan: 229 Irbésartan/HCTZ: 468	52,5 (23,0 – 83,0)	Hommes 57,5 % Femmes 42,5 %

### Résultats de l'étude

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

Après 5 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 irbésartan et hydrochlorothiazide, comparativement à celles du groupe sous irbésartan. 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 irbésartan et hydrochlorothiazide, et de 19,3 mm Hg et de 21,1 mm Hg, chez ceux sous irbésartan. Un pourcentage plus élevé de patients sous irbésartan et hydrochlorothiazide ont atteint une TAD < 90 mm Hg (47,2% sous irbésartan et hydrochlorothiazide, 33,2% sous irbésartan;  $p = 0,0005$ ) 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,  $\geq 65$  ans). Chez les patients sous irbésartan et 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 irbésartan.

**Tableau 7 - Résultats à la 5<sup>e</sup> semaine de l'étude clinique sur l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide menée chez des sujets souffrant d'hypertension grave**

Paramètres d'évaluation	Irbésartan /HCTZ Dose de 150/12,5 mg augmentée à 300/25 mg	Irbésartan Dose de 150 mg augmentée à 300 mg	Valeur <i>p</i>
<b>Paramètre d'évaluation primaire :</b> Pourcentage de sujets dont la TAD en position assise a été maîtrisée (< 90 mm Hg)	47,2 %	33,2 %	0,0005
<b>Autres paramètres d'évaluation :</b>			
• Proportion 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

#### Irbésartan

Après l'administration par voie orale ou intraveineuse de l'irbésartan marqué au <sup>14</sup>C, > 80 % de la radioactivité plasmatique circulante était attribuable au médicament inchangé. Le principal métabolite circulant était le glycuconjugué inactif d'irbésartan (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'irbésartan ont indiqué que l'oxydation de l'irbésartan était faite principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P-450. Le métabolisme par le CYP3A4 était négligeable. L'irbésartan n'était pas métabolisé par les isoenzymes CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1; de plus, il ne les a pas stimulées ni inhibées de façon marquée. On n'a observé aucune stimulation ni inhibition du CYP3A4.

## Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide n'était pas métabolisé, mais il a été rapidement éliminé 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. Au moins 61 % de la dose administrée par voie orale était éliminée à l'état inchangé en l'espace de 24 heures.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

#### Irbésartan

**Tableau 8 : Toxicité aiguë de l'irbésartan**

Espèce	Sexe (N)	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (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 piloérection 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'irbésartan 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/m<sup>2</sup>.

#### Irbésartan – hydrochlorothiazide

**Tableau 9 : Toxicité aiguë de l'association irbésartan - hydrochlorothiazide**

Espèce	Sexe (N)	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg/kg)		
			Irbésartan	HCTZ	Irbésartan/ 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 irbésartan et hydrochlorothiazide à des doses allant jusqu'à la dose la plus élevée d'irbésartan 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

Irbésartan

**Tableau 10 : Toxicité subaiguë et chronique de l'irbésartan**

Espèce/ souche	Sexe (N/Dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'adm.	Durée	Effets
<b>TOXICITÉ SUBAIGUË</b>					
Rat	M (10) F (10)	0, 30, 70, 150	orale	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'irbésartan n'a induit qu'une légère diminution des taux d'hémoglobine (à 150 mg/kg) et une légère élévation de la glycémie (<math>\geq 30</math> mg/kg) et des taux d'urée (<math>\geq 70</math> 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<sup>+</sup> et de Cl<sup>-</sup> (<math>\geq 30</math> mg/kg).</li> </ul>
Rat	M (10) F (10)	0, 0,8, 2, 5	i.v.	16 jours	<ul style="list-style-type: none"> <li>Très légère élévation des taux plasmatiques de Na<sup>+</sup> et de Cl<sup>G</sup> (<math>\geq 0,8</math> mg/kg/jour chez les mâles).</li> <li>Très légère élévation des taux plasmatiques de K<sup>+</sup> 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.</li> </ul>
Singe	M (3) F (3)	0, 10, 30 , 90	orale	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliée à la dose (à partir de 30 mg/kg/jour et plus).</li> </ul>
Singe	M (3) F (3)	0, 250, 500, 1 000	orale	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>À des doses de <math>\geq 250</math> mg/kg/jour : modifications au niveau des reins (hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire), du cœur (fibrose myocardique) et des paramètres érythrocytaires (légère anémie).</li> <li>À 500 mg/kg/jour : nombre accru de plaquettes, taux plus élevés de fibrinogène et de neutrophiles et, à 1 000 mg/kg/jour, on a également remarqué une détérioration de l'état de santé.</li> <li>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<sup>er</sup> et 29<sup>e</sup> jours. Toutefois, on ne peut exclure le fait que ces lésions étaient déjà présentes.</li> </ul>
Singe	M (3) F (3)	0, 0,8, 2, 5	i.v.	2 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'irbésartan a entraîné une légère hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire chez 2/3 des femelles recevant 5 mg/kg/jour.</li> <li>Un animal ayant reçu une dose élevée a présenté une hypertrophie cardiaque marquée avec des modifications notables de l'ÉCG, les 1<sup>er</sup> et 10<sup>e</sup> jours, ce qui permet de supposer la présence d'une lésion préexistante.</li> </ul>
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)	0, 10, 30, 90	orale	26 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Légère diminution du gain de poids chez les mâles recevant une dose de 90 mg/kg/jour (de -6 à -8 %).</li> <li>Certains des changements notés pourraient être d'origine pharmacologique, mais aucun d'entre eux n'a de signification toxicologique claire.</li> <li>On considère que la dose de 30 mg/kg/jour est celle qui ne semble entraîner aucun effet indésirable observable.</li> </ul>

Espèce/ souche	Sexe (N/Dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'adm.	Durée	Effets
	[étude de toxicocinétique]				
<b>TOXICITÉ CHRONIQUE</b>					
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]	250, 500, 1000	orale	26 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Légère diminution du gain de poids sans aucune possibilité de renverser l'effet quelle que soit la dose.</li> <li>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'irbésartan et qui est réversible.</li> <li>L'hyperplasie et l'hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire chez les mâles (<math>\geq 250</math> mg/kg/jour) et chez les femelles (<math>\geq 500</math> mg/kg/jour) ont été partiellement réversibles.</li> </ul>
Singe	M (5) - F (5) [étude principale] M (3) - F (3) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et les groupes recevant des doses élevées]	0, 10, 30, 90	orale	6 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliée à la dose chez tous les animaux traités, a été partiellement réversible à la fin du traitement.</li> <li>On a observé une légère diminution du gain de poids, reliée à la dose, à partir de 30 mg/kg/jour et plus, et une légère anémie, à partir de 10 mg/kg/jour et plus, qui ont été réversibles à la fin du traitement.</li> </ul>
Singe	M (5) F (5)	0, 20, 100, 500	orale	52 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'irbésartan a été bien toléré; on a considéré que la plupart des changements observés étaient dus à l'activité pharmacologique du médicament.</li> <li>Diminution de la tension artérielle, reliée à la dose, à des doses de <math>\geq 20</math> 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.</li> <li>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.</li> <li>Légère diminution du gain de poids et des paramètres érythrocytaires à des doses de <math>\geq 100</math> mg/kg/jour.</li> </ul>

Après l'administration par voie orale de doses répétées pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, la plupart des effets liés au traitement, notés chez toutes les espèces, sont liés à l'activité pharmacologique de l'irbésartan. 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'irbésartan 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)**  
**Irbésartan et hydrochlorothiazide**

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

Espèce/ souche	Sexe (N/Dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'adm.	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"> <li>• L'exposition à l'HCTZ a été supérieure lorsqu'il était administré en association avec l'irbésartan que lorsqu'il était administré seul.</li> <li>• Réduction légère du gain de poids chez les femelles et modérée chez les mâles, recevant une dose élevée (90/90 mg/kg).</li> <li>• 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).</li> <li>• 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<sup>e</sup> semaine); et des diminutions légères à modérées des taux sériques de cholestérol et de triglycérides.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Baisse du poids du cœur chez les mâles et les femelles recevant des doses de 10/10, 99/90 et 90/0.</li> <li>• Baisse du poids du foie chez les mâles.</li> <li>• Hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires.</li> <li>• Débit urinaire accru.</li> <li>• Élévation du poids des reins chez les femelles.</li> <li>• 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.</li> </ul>
Singe	M (20) F (20)	0*/0**, 10/10, 90/90 0/90, 90/0	orale	6 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'exposition à l'HCTZ a été d'environ 60 % supérieure lorsque cet agent était administré en association avec l'irbésartan que lorsqu'il était administré seul.</li> <li>• Légère réduction du gain de poids chez les mâles recevant la dose élevée du traitement d'association (90/90).</li> <li>• 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).</li> <li>• Élévations modérées de l'azote uréique; élévations légères à modérées de la créatinine; diminutions légères à modérées des concentrations moyennes de sodium, de potassium et de chlorure.</li> <li>• Hypertrophie/hyperplasie légère à modérée de l'appareil juxtaglomérulaire [chez tous les animaux recevant l'irbésartan en monothérapie ou en association].</li> </ul>

\* Irbésartan

\*\* Hydrochlorothiazide

## **Reproduction et tératologie**

### Irbésartan

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'irbésartan 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'irbésartan 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'irbésartan (650 mg/kg/jour), on a observé des effets passagers chez les fœtus. Parmi ces effets, on comptait une incidence accrue de la formation de cavernes pelviennes rénales, à des doses  $\geq 50$  mg/kg/jour, et d'œdème sous-cutané, à des doses  $\geq 180$  mg/kg/jour. On a noté de légères diminutions du gain de poids (avant le sevrage) chez les descendants de femelles recevant l'irbésartan à des doses  $\geq 50$  mg/kg/jour. Chez les lapines gravides, des doses d'irbésartan 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. Après l'administration par voie orale de doses d'irbésartan radiomarké, 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.

### Irbésartan et hydrochlorothiazide

Lors d'une étude de tératologie de segment II menée chez les rats, l'administration d'une dose de l'association irbésartan 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**

### Irbésartan

On n'a observé aucun signe de carcinogénicité lorsqu'on a administré l'irbésartan, 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'irbésartan 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'irbésartan sur l'induction des aberrations chromosomiques (*in vitro*, test de typage des lymphocytes humains; *in vivo*, test des micronoyaux chez la souris).



## Irbésartan et hydrochlorothiazide

Aucune étude de carcinogénèse n'a été menée sur l'association irbésartan et hydrochlorothiazide.

Lors des tests *in vitro* standard, l'irbésartan 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 irbésartan et hydrochlorothiazide sur l'induction des aberrations chromosomiques (*in vitro* - test de typage des lymphocytes humains; *in vivo* - test des micronoyaux chez la souris).

## **Hydrochlorothiazide**

Selon les données expérimentales disponibles, l'hydrochlorothiazide a révélé une activité carcinogénique mitigée chez le rat et la souris. Chez la souris mâle, la dose supérieure d'hydrochlorothiazide a été associée à des adénomes hépatiques; chez le rat, des phéochromocytomes surrenaux ont été observés dans une étude, mais une seconde étude était négative. Les données actuelles sont inadéquates pour tirer des conclusions claires vis-à-vis l'effet carcinogénique de l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

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

## RÉFÉRENCES

1. Cazaubon C, Gougat J, Bousquet F, Guiraudou P, Gayraud R, Lacour C, et al. Pharmacological characterization of SR 47436, a new nonpeptide AT<sub>1</sub> 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, and Ford NF. Pharmacokinetics (pK) and antihypertensive effects of irbésartan (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, and Reid JL. Dose-ranging study of the angiotensin II receptor antagonist irbésartan (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, and 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, and 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, Sissman J and 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. AVALIDE<sup>MD</sup> (comprimés d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide) Monographie de produit. Sanofi-Aventis Canada Inc., distribué par Bristol-Myers Squibb Canada. Date de révision : le 5 mars 2019 (Numéro de contrôle 223037).

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**Pr MINT-IRBESARTAN/HCTZ**

(Comprimés d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide)

**Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre ce médicament, même s'il s'agit d'un renouvellement d'ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MINT-IRBESARTAN/HCTZ. Pour toute question au sujet de votre santé ou de votre traitement, ou pour obtenir de nouveaux renseignements sur MINT-IRBESARTAN/HCTZ, contactez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.**

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

MINT-IRBESARTAN/HCTZ réduit la tension artérielle élevée.

**Les effets de ce médicament :**

MINT-IRBESARTAN/HCTZ est une combinaison de deux médicaments : l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide :

- L'irbésartan est un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine (BRA). Il est facile de reconnaître les BRA car le nom de leur ingrédient médicamenteux se termine par « SARTAN ». L'irbésartan 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 de prendre MINT-IRBESARTAN/HCTZ régulièrement même si vous vous sentez bien.

**Les circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament :**

Ne prenez pas MINT-IRBESARTAN/HCTZ si :

- vous êtes allergique à l'irbésartan, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un de ses ingrédients non médicinaux entrant dans la composition du médicament.
- vous êtes allergique à tout médicament dérivé des sulfamides; la plupart d'entre eux ont un ingrédient médicamenteux avec un suffixe en « MIDE ».
- vous avez eu une réaction allergique (œdème de Quincke) accompagnée 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 ou à avaler, suite à l'administration de tout médicament BRA (de la même catégorie que l'irbésartan). Assurez-vous d'informer votre infirmière ou pharmacien que cela vous est arrivé.
- vous avez du mal à uriner ou ne produisez aucune urine.
- vous 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 médicamenteux se termine par « -PRIL »
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Prendre MINT-IRBESARTAN/HCTZ pendant la grossesse peut causer des lésions à votre enfant et même entraîner sa mort.
- vous allaitez, car MINT-IRBESARTAN/HCTZ passe dans le lait maternel.
- vous êtes atteints de l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
  - intolérance au galactose
  - déficience en lactase de Lapp
  - malabsorption du glucose ou de galactose
 parce que le lactose est un ingrédient non médicamenteux de MINT-IRBESARTAN/HCTZ

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

**Ingrédients médicinaux :**

Irbésartan et hydrochlorothiazide.

**Ingrédients non médicinaux :**

Les comprimés MINT-IRBESARTAN/HCTZ à 150 mg/12,5 mg, 300/12,5 mg et 300 mg/25 mg contiennent : croscarmellose sodique, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone-K30 et eau purifiée.

Les comprimés MINT-IRBESARTAN/HCTZ à 300 mg/25 mg contiennent également : hypromellose, oxyde de fer noir, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

**Formes posologiques :**

MINT-IRBESARTAN/HCTZ est un comprimé ovale disponible en trois concentrations :

- 150 mg irbésartan/12,5 mg hydrochlorothiazide (pêche, L180)
- 300 mg irbésartan/12,5 mg hydrochlorothiazide (pêche, L181)
- 300 mg irbésartan/25 mg hydrochlorothiazide (brun rosâtre, L182)

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions**  
**MINT-IRBESARTAN/HCTZ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez MINT-IRBESARTAN/HCTZ, cessez de prendre ce médicament et communiquez avec votre médecin, infirmière ou pharmacien dès que possible.**

AVANT de commencer à prendre MINT-IRBESARTAN/HCTZ informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous vos troubles ou problème, y compris 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;
- souffrez d'insuffisance cardiaque;
- souffrez de diabète ou d'une maladie rénale ou hépatique;
- souffrez de goutte ou de lupus érythémateux;
- souffrez ou avez déjà souffert de psoriasis;
- 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 conserver le potassium);
- suivez un régime alimentaire faible en sel;
- prenez un médicament renfermant de l'aliskirène, comme le RASILEZ<sup>MD</sup> afin d'abaisser la tension artérielle élevée. L'emploi concomitant avec MINT-IRBESARTAN/HCTZ n'est pas recommandé.
- prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'emploi concomitant de MINT-IRBESARTAN/HCTZ n'est pas recommandé;
- êtes âgé de moins de 18 ans.
- avez eu un cancer de la peau ou avez des antécédents familiaux de cancer de la peau.
- avez un plus grand risque de développer un cancer de la peau parce que vous avez une peau pâle, votre peau brûle facilement au soleil ou vous prenez des médicaments qui empêchent le bon fonctionnement de votre système immunitaire.

#### Risque de cancer de la peau :

MINT-IRBESARTAN/HCTZ contient de l'hydrochlorothiazide. Le traitement avec l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter le risque de développer un cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus grand si vous êtes traité avec MINT-IRBESARTAN/HCTZ pour plusieurs années (plus de 3 ans) ou à des doses élevées.

Pendant votre traitement avec MINT-IRBESARTAN/HCTZ :

- Inspectez régulièrement votre peau pour tout changement suspect. Inspectez les zones qui sont le plus exposées au soleil comme le visage, les oreilles, les épaules, le torse et le dos.
- Limitez votre exposition au soleil et au bronzage artificiel. Utilisez toujours un écran solaire à large spectre (FPS 30 ou plus) et portez des vêtements protecteurs quand vous allez à l'extérieur.

- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV ou si vous développez une lésion cutanée inattendue (comme une bosse, une tache, une excroissance ou une croûte) pendant votre traitement.

#### L'hydrochlorothiazide contenu dans MINT-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 MINT-IRBESARTAN/HCTZ.

Il est possible que vous deveniez sensible au soleil pendant votre traitement avec MINT-IRBESARTAN/HCTZ.

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

Des réactions d'hypersensibilité (œdème de Quincke; urticaire; réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique) ont été signalées.

#### Conduite automobile et utilisation de machines dangereuses :

Attendez de voir quelle sera votre réponse avec MINT-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 MÉDICAMENTEUSES

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 MINT-IRBESARTAN/HCTZ :

- l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) employée pour traiter le syndrome de West;
- l'alcool, les barbituriques (somnifères) et les narcotiques (puissants médicaments 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 pour traiter le diabète, y compris l'insuline et les antidiabétiques oraux;
- les bêtabloquants (médicaments pour le cœur);
- les résines fixatrices d'acides biliaires utilisées pour réduire le cholestérol;
- les antihypertenseurs, dont les diurétiques, les produits renfermant le l'aliskirène (p. ex. le RASILEZ<sup>MD</sup>), 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 hyperglycémiant, 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 de 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 MINT-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.

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

### Posologie habituelle pour adultes :

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

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

### Surdose :

**Si vous pensez que vous avez pris trop de MINT-IRBESARTAN/HCTZ, communiquez immédiatement avec votre médecin, infirmière ou pharmacien, ou l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison régional, 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.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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, plaques rouges sur la peau;
- somnolence, insomnie;
- baisse de libido.

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

MINT-IRBESARTAN/HCTZ peut entraîner une anomalie des analyses sanguines. Votre médecin décidera quand effectuer les analyses sanguines et interprétera les résultats.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>	<b>Faible tension artérielle :</b> étourdissements, évanouissement,	✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez de l'aide médicale immédiate
		Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
	sensation de tête légère			
	Peut se produire lorsque vous passez de la position allongée ou assise à la position debout.			
	<b>Œdème</b> : enflure des mains, des chevilles ou des pieds		✓	
	<b>Tachycardie</b> : hausse du rythme des battements du cœur		✓	
	<b>Baisse ou augmentation du niveau de potassium dans le sang</b> : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et malaise général		✓	
	<b>Cancer de la peau autre que le mélanome</b> : bosse ou tache rougeâtre sur la peau, qui reste présente et évolue pendant plusieurs semaines. Les bosses cancéreuses sont rouges ou roses, fermes et se transforment parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont habituellement plates et écailleuses.		✓	
<b>Peu fréquent</b>	<b>Réaction allergique</b> : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez de l'aide médicale immédiate
		Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
	la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			
	<b>Troubles des reins</b> : changement de la fréquence des urines, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		✓	
	<b>Troubles du foie</b> : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
	<b>Hausse du taux de sucre dans le sang</b> : mictions fréquentes, soif et faim	✓		
<b>Rare</b>	<b>Rhabdomyolyse</b> : douleur musculaire inexplicable, sensibilité ou faiblesse des muscles, urines brun foncé		✓	
	<b>Baisse du taux de globules blancs</b> : infections, fatigue, fièvre, malaises, douleurs et symptômes semblables à ceux de la grippe		✓	
	<b>Baisse du taux des plaquettes sanguines</b> : ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse		✓	
<b>Très rare</b>	<b>Épidermolyse bulleuse</b> : desquamation grave de la peau particulièrement au			✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
niveau de la bouche et des yeux			
<b>Inconnu</b> <b>Yeux :</b> - <b>Myopie :</b> détérioration soudaine de la vision à distance ou vision trouble <b>Glaucome :</b> hausse de la pression interne dans vos yeux, yeux douloureux			✓
<b>Anémie :</b> fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		✓	
<b>Inflammation du pancréas :</b> douleur abdominal persistante et qui empire lorsque vous vous allongez, nausée, vomissement		✓	
<b>Réaction d'hypersensibilité :</b> réaction anaphylactique, choc anaphylactique			✓
<b>Réaction cutanée :</b> psoriasis, photosensibilité		✓	
<b>Thrombocytopénie :</b> baisse du taux de plaquettes sanguines (purpura thrombocytopénique)		✓	

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

**Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.**

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document, ainsi que la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mint Pharmaceuticals Inc. au : 1.877.398.9696 ou [www.mintpharmaceuticals.com](http://www.mintpharmaceuticals.com)

Ce dépliant a été préparé par :  
Mint Pharmaceuticals Inc.  
1093 Meyerside Drive, Unité 1,  
Mississauga (Ontario)  
L5T 1J6

Dernière révision : Le 26 août 2019

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