

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

**P<sup>r</sup>IRBESARTAN/HCTZ**

Comprimés d'irbesartan et d'hydrochlorothiazide  
Comprimés de 150/12,5 mg, 300/12,5 mg et 300/25 mg destinés à la voie orale

Norme du fabricant

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

Sanis Health Inc.  
1 President's Choice Circle  
Brampton, Ontario  
L6Y 5S5

Date d'autorisation initiale :  
Le 14 octobre 2011

Date de révision :  
Le 02 novembre 2023

N° de contrôle de la présentation : 279927

## MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE

<a href="#">7. Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme</a>	11/2023
<a href="#">7. Mises en garde et précautions, Ophtalmologie</a>	11/2023
<a href="#">7. Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire</a>	11/2023

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

## TABLE DES MATIÈRES

<b>MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Administration .....	6
4.4 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>7</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	12
7.1.1 Grossesse .....	12
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées.....	13
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>13</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques.....	14
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	18
8.5 Effets indésirables signalés pendant la période de pharmacovigilance .....	19
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>21</b>

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	21
9.4	Interactions médicament-médicament .....	21
9.5	Interactions médicament-aliments .....	27
9.6	Interactions médicament-herbes médicinales .....	27
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>27</b>
10.1	Mode d'action .....	27
10.2	Pharmacodynamie .....	28
10.3	Pharmacocinétique.....	29
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>31</b>
<b>12</b>	<b>DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>31</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>32</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>32</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>33</b>
14.1	Méthodologie de l'étude et critères démographiques.....	33
14.2	Résultats d'étude .....	34
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	35
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>37</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>48</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS .....</b>		<b>49</b>

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

### 1 INDICATIONS

**IRBESARTAN/HCTZ (irbesartan et hydrochlorothiazide) est indiqué :**

- dans le traitement de l'hypertension essentielle lorsqu'un traitement d'association est approprié (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#));
- dans le traitement initial de l'hypertension essentielle grave (TAD en position assise  $\geq 110$  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](#)).

IRBESARTAN/HCTZ n'est pas indiqué dans le traitement initial de l'hypertension essentielle légère à modérée.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de IRBESARTAN/HCTZ n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – [Populations particulières](#)). Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication concernant l'utilisation de ce produit chez les enfants (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) – [Populations particulières](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Lors des études cliniques, on n'a observé aucune différence globale, eu égard à l'efficacité et à l'innocuité, entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) – [Populations particulières](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

IRBESARTAN/HCTZ est contre-indiqué :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité à l'un des ingrédients — médicinaux ou non — du produit ou aux constituants du contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir [FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- Chez les patients présentant une hypersensibilité à d'autres médicaments dérivés des sulfamides, en raison de la présence d'hydrochlorothiazide;
- Chez les patients anuriques;
- Chez les femmes enceintes (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) – [Populations particulières](#));
- Chez les femmes qui allaitent (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) – [Populations particulières](#));

- En association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète (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](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#));
- En association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) chez les patients atteints de néphropathie diabétique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction rénale](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#));
- Chez les patients atteints d'une des maladies héréditaires rares suivantes : intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp et malabsorption du glucose ou du galactose (étant donné que les comprimés IRBESARTAN/HCTZ contiennent du lactose).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation de bloqueurs des récepteurs (AT<sub>1</sub>) de l'angiotensine II (BRA) pendant la grossesse peut entraîner de la morbidité et même la mort chez le fœtus. En cas de grossesse, on doit interrompre l'administration de IRBESARTAN/HCTZ le plus tôt possible (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières](#)).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- Il faut individualiser la posologie.
- L'association à dose fixe n'est pas destinée au traitement initial, sauf en cas d'hypertension grave.
- La dose de IRBESARTAN/HCTZ (irbesartan et hydrochlorothiazide) doit être établie par ajustement posologique de chacun des deux agents.
- 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 [Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

#### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

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

#### Irbesartan en monothérapie

La dose d'irbesartan recommandée est de 150 mg une fois par jour. Chez les patients dont l'hypertension n'est pas adéquatement maîtrisée, on peut porter la dose à 300 mg.  
HYPERTENSION GRAVE (TAD en position assise ≥ 110 mm Hg)

Dans le traitement initial de l'hypertension grave, la dose de départ de IRBESARTAN/HCTZ est de un comprimé à 150/12,5 mg, une fois par jour (voir [INDICATIONS](#) et [ESSAIS CLINIQUES](#)). Après 2 – 4 semaines de traitement, on peut augmenter la dose jusqu'à un maximum de un comprimé de 300/25 mg une fois par jour. IRBESARTAN/HCTZ n'est pas recommandé comme traitement initial en cas

de déplétion volumique intravasculaire (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)).

## AJUSTEMENT POSOLOGIQUE CHEZ LES POPULATIONS PARTICULIÈRES

### **Patients traités par diurétiques**

Étant donné que les patients recevant des diurétiques peuvent présenter une déplétion volumique et être, par le fait même, davantage prédisposés à l'hypotension après l'amorce d'un traitement antihypertenseur additionnel, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on commence le traitement par l'irbesartan. Lorsque cela est possible, il faut cesser l'administration de tout diurétique 2 ou 3 jours avant le début du traitement par l'irbesartan, afin de réduire le risque d'hypotension (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Si l'état du patient ne le permet pas, on doit faire preuve de prudence et surveiller la tension artérielle de près. La dose initiale d'irbesartan recommandée est de 75 mg une fois par jour chez les patients hypovolémiques (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)). Par la suite, on ajustera la posologie selon la réponse du patient.

### **Personnes âgées**

Aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire chez la plupart des personnes âgées. Toutefois, étant donné que celles-ci peuvent être plus sensibles aux effets du médicament, il faut prendre les précautions appropriées lorsqu'on prescrit cet agent à une personne âgée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières](#)).

### **Insuffisance rénale**

En général, aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale, mais comme il semble que les patients sous hémodialyse soient plus sensibles à cet agent, on recommande d'administrer à ces patients une dose initiale de 75 mg.

On peut administrer IRBESARTAN/HCTZ à la posologie habituelle si la clairance de la créatinine du patient se maintient au-dessus de 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. IRBESARTAN/HCTZ n'est donc pas recommandé chez ces patients.

### **Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique initial n'est en général nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Toutefois, étant donné que les diurétiques thiazidiques peuvent déclencher un coma hépatique, l'utilisation d'une association fixe, comme IRBESARTAN/HCTZ, n'est pas recommandée.

## **4.3 Administration**

IRBESARTAN/HCTZ peut être administré avec ou sans aliments, mais il doit toujours être pris de manière constante à cet égard.

## **4.4 Dose oubliée**

**Il faut indiquer au patient de ne pas doubler la dose suivante s'il a oublié de prendre une dose de IRBESARTAN/HCTZ, mais de continuer à prendre son médicament comme d'habitude.**

## **5 SURDOSAGE**

Il n'existe aucune donnée précise concernant le traitement du surdosage de IRBESARTAN/HCTZ. Le cas échéant, on doit surveiller le patient de près et amorcer un traitement symptomatique et de soutien, incluant la rééquilibration hydroélectrolytique.

### **Irbesartan**

Il n'existe que peu, voire aucune donnée concernant le surdosage chez l'être humain.

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

### **Hydrochlorothiazide**

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

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

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage soupçonné, prière de communiquer avec le centre antipoison de sa région.
---

## **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

**Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique / Teneurs</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Orale	Comprimés / 150/12,5 mg 300/12,5 mg et 300/25 mg	alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, lécithine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, stéaryl fumarate de sodium et talc

Les comprimés pelliculés IRBESARTAN/HCTZ à 150/12,5 mg, de forme ovale, de couleur pêche et biconvexes, portent en relief les inscriptions « rph » d'un côté et « I33 » de l'autre.

Les comprimés pelliculés IRBESARTAN/HCTZ à 300/12,5 mg, de forme ovale, de couleur pêche et biconvexes, portent en relief les inscriptions « rph » d'un côté et « I32 » de l'autre.

Les comprimés pelliculés IRBESARTAN/HCTZ à 300/25 mg, de forme ovale, de couleur brune et biconvexes, portent en relief les inscriptions « rph » d'un côté et « I31 » de l'autre.

IRBESARTAN/HCTZ à 150/12,5 mg, à 300/12,5 mg et à 300/25 mg sont offerts en flacons de 100 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Carcinogénèse et mutagenèse

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

Une augmentation du risque de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC)] faisant suite au traitement par l'hydrochlorothiazide a été signalé dans quelques études épidémiologiques. Ce risque peut être plus élevé en cas d'utilisation cumulative accrue (voir [EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés pendant la période de pharmacovigilance](#)). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un des mécanismes menant au CPAM (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Études de carcinogénèse et de mutagenèse](#)).

Les patients qui prennent de l'hydrochlorothiazide devraient être informés du risque potentiel de CPAM. On doit leur conseiller de vérifier régulièrement si leur peau présente de nouvelles lésions ou si des lésions préexistantes ont changé, puis de signaler rapidement toute lésion suspecte. Les patients doivent aussi être informés de limiter leur exposition au soleil, d'éviter le bronzage artificiel et d'utiliser une protection solaire appropriée (p. ex. un écran solaire à large spectre avec un FPS de 30 ou plus, des vêtements et un chapeau) afin de réduire au minimum le risque de cancer de la peau lors d'une exposition au soleil ou aux rayons UV.

En cas de risque particulièrement élevé de CPAM (p. ex. peau pâle, antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur en cours, etc.), envisager l'administration d'un traitement de rechange à l'hydrochlorothiazide ([EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés pendant la période de pharmacovigilance](#)).

### Appareil cardiovasculaire

#### Hypotension

On a signalé, à l'occasion, une hypotension symptomatique après l'administration de l'irbesartan et, dans certains cas, après la prise de la première dose. Ce trouble est toutefois plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à la dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements. Chez ces patients, on devrait amorcer le traitement sous étroite surveillance médicale en raison du risque de chute de la tension artérielle (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Il faut aussi tenir compte de ce phénomène chez les patients présentant une ischémie cardiaque ou une maladie vasculaire cérébrale, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

#### Sténose valvulaire

Étant donné que la diminution de la postcharge consécutive à l'administration de vasodilatateurs est moins prononcée chez les patients qui souffrent de sténose aortique, on peut craindre, sur le plan théorique, que l'irrigation coronarienne de ces patients soit plus faible.

#### Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)

Certaines données montrent que l'administration concomitante de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA), comme l'irbesartan contenu dans IRBESARTAN/HCTZ, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale (insuffisance rénale comprise) chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), aussi l'emploi concomitant de IRBESARTAN/HCTZ et de médicaments renfermant de l'aliskirène est-il contre-indiqué chez ces patients (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'administration de IRBESARTAN/HCTZ en association avec un inhibiteur de l'ECA est contre-indiquée chez les patients atteints de néphropathie diabétique (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

De plus, l'emploi concomitant de BRA — comme entre autres l'irbesartan entrant dans la composition de IRBESARTAN/HCTZ — et d'autres bloqueurs du SRA, comme les inhibiteurs de l'ECA ou les médicaments renfermant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandé chez les autres patients, car ce type de traitement a été associé à une augmentation de la fréquence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

#### **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines**

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

#### **Système endocrinien et métabolisme**

Les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner des déséquilibres hydriques ou électrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). On recommande donc de mesurer les électrolytes sériques à intervalles appropriés périodiquement, afin de détecter tout déséquilibre éventuel.

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 base de vitamine D), on doit suivre de près les taux sériques de calcium et ajuster la dose de calcium en conséquence. Une hypercalcémie marquée évoque la possibilité d'une hyperparathyroïdie. Il faut interrompre l'administration des diurétiques thiazidiques avant d'effectuer des épreuves de la fonction des parathyroïdes.

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

Les diurétiques thiazidiques peuvent produire une hyperuricémie, ce qui peut déclencher une crise aiguë de goutte chez certains patients.

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

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

IRBESARTAN/HCTZ peut provoquer une hypoglycémie, en particulier chez les patients qui reçoivent un traitement contre le diabète. Par conséquent, il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose d'antidiabétiques (p. ex. répaglinide) ou d'insuline (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Les besoins en insuline des patients diabétiques pouvant être modifiés lors d'un traitement par diurétiques thiazidiques, un diabète sucré latent pourrait devenir manifeste.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique évolutive, car toute modification légère de l'équilibre hydroélectrolytique peut précipiter un coma hépatique.

### **Système immunitaire**

#### Réaction d'hypersensibilité

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

#### Lupus érythémateux aigu disséminé

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

### **Ophthalmologie**

#### Épanchement choroïdien, glaucome secondaire aigu à angle fermé et/ou myopie aiguë

L'hydrochlorothiazide est un sulfamide. Les sulfonamides et les dérivés de sulfonamide peuvent causer une réaction idiosyncrasique pouvant entraîner un épanchement choroïdien, un glaucome aigu à angle fermé secondaire et/ou une myopie aiguë (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Effets indésirables signalés pendant la période de pharmacovigilance](#)). Les symptômes comprennent une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire d'apparition soudaine, se manifestant généralement dans les heures ou les semaines suivant le début de la prise du médicament. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vue. Le principal traitement consiste à cesser la prise du médicament le plus rapidement possible. Il est possible qu'il faille envisager un traitement médical ou chirurgical immédiat si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque

de glaucome aigu à angle fermé pourraient comprendre entre autres des antécédents d'allergie aux sulfamides ou aux pénicillines.

## **Fonction rénale**

### Azotémie

L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver une hyperazotémie. Ce médicament peut produire un effet cumulatif chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Si une hyperazotémie ou une oligurie surviennent au cours du traitement d'une insuffisance rénale évolutive grave, il faut interrompre l'administration de ce diurétique.

### Insuffisance rénale

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) peut entraîner des modifications de la fonction rénale chez les personnes vulnérables. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du SRAA, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose artérielle sur rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement avec des médicaments qui inhibent ce système a été relié à de l'oligurie, à une azotémie évolutive et, quoique rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque.

L'emploi de BRA, dont l'irbesartan que l'on retrouve dans IRBESARTAN/HCTZ, ou d'inhibiteurs de l'ECA avec des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'emploi de BRA, dont l'irbesartan que l'on retrouve dans IRBESARTAN/HCTZ, en association avec un inhibiteur de l'ECA est contre-indiqué chez les patients atteints de néphropathie diabétique en raison du risque d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'emploi d'irbesartan doit s'accompagner d'une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Les diurétiques thiazidiques devraient être administrés avec prudence.

Étant donné qu'il renferme de l'hydrochlorothiazide, IRBESARTAN/HCTZ (irbesartan et hydrochlorothiazide) n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min).

## **Appareil respiratoire**

### Détresse respiratoire aiguë

De graves cas de toxicité respiratoire aiguë, comprenant le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été signalés après la prise d'hydrochlorothiazide. Généralement, l'œdème

pulmonaire se développe quelques minutes à quelques heures après la prise de l'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes peuvent comprendre une dyspnée, de la fièvre, une détérioration pulmonaire et l'hypotension. En cas de présomption de SDRA, il faut interrompre l'administration de IRBESARTAN/HCTZ et administrer un traitement approprié. IRBESARTAN/HCTZ ne doit pas être administré aux patients qui ont déjà été victimes de SDRA après la prise d'hydrochlorothiazide ou d'un autre diurétique thiazidique.

## Peau

### Photosensibilité

Des réactions de photosensibilité ont été signalées à la suite de l'utilisation de diurétiques thiazidiques. En cas de réaction de photosensibilité pendant un traitement avec un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, il faut cesser ledit traitement.

### Psoriasis

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 IRBESARTAN/HCTZ, étant donné que ce médicament peut exacerber les symptômes de la maladie.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Grossesse

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

L'utilisation des BRA est contre-indiquée durant la grossesse. Bien que les données épidémiologiques concernant le risque d'effets tératogènes consécutif à l'exposition aux inhibiteurs de l'ECA (une autre classe d'agents thérapeutiques qui interfèrent avec le SRAA) durant la grossesse ne soient pas concluantes, on ne peut exclure la possibilité d'une légère augmentation du risque. Compte tenu des données dont on dispose actuellement sur le risque associé aux BRA, il se peut qu'il existe un risque semblable avec cette classe de médicament. Les patientes qui envisagent une grossesse devraient donc prendre un antihypertenseur de rechange dont le profil d'innocuité durant la grossesse a été établi. En cas de grossesse pendant le traitement, on doit interrompre immédiatement la prise de BRA et, au besoin, commencer un traitement de rechange.

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

On devrait surveiller de près les signes d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie chez nourrissons ayant été exposés *in utero* à un BRA. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une irrigation rénale adéquates. Une exsanguino-transfusion peut s'avérer nécessaire pour faire céder

l'hypotension ou pour compenser une fonction rénale altérée, cependant, les quelques fois où ces interventions ont été utilisées, les bienfaits cliniques n'ont pas été particulièrement importants. L'irbesartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

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

### **7.1.2 Allaitement**

On ignore si l'irbesartan est excrété dans le lait maternel, mais on a décelé des taux de radioactivité importants dans le lait des rates allaitantes. Les diurétiques thiazidiques sont excrétés dans le lait maternel. L'administration de doses élevées de thiazides entraînant une diurèse intense peut inhiber la lactation.

Étant donné que plusieurs médicaments se retrouvent dans le lait maternel et qu'ils peuvent nuire au nourrisson, le médecin doit décider s'il vaut mieux interrompre l'administration du médicament ou, compte tenu de l'importance du traitement pour la mère, arrêter l'allaitement.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies.

### **7.1.4 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 65 ans)** : Parmi les 2650 patients hypertendus ayant reçu l'association irbesartan et hydrochlorothiazide pendant les études cliniques, 618 avaient  $\geq 65$  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.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

L'innocuité de l'irbesartan et hydrochlorothiazide a été évaluée chez plus de 2746 patients atteints d'hypertension essentielle, dont 968 ont été traités pendant  $\geq 1$  an.

Les céphalées (11,0 %) ont été l'effet indésirable (EI) le plus couramment signalé (chez  $\geq 10$  % des patients traités par l'irbesartan et hydrochlorothiazide) et elles se sont manifestées plus fréquemment dans le groupe sous placebo (16,1 %).

Les EI entraînant le plus couramment une intervention clinique (abandon de l'irbesartan et hydrochlorothiazide) ont été les étourdissements (0,7 %) et les céphalées (0,7 %). L'hypotension risque

davantage de se manifester chez des patients qui présentent une déplétion volumique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)).

De rares cas de syncope et d'hypotension, effets indésirables potentiellement graves, ont été signalés chez les sujets recevant l'irbesartan lors d'études cliniques contrôlées.

## **8.2 Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables associés aux médicaments et pour en évaluer les taux approximatifs pendant une utilisation réelle.

### **Hypertension**

Au cours des essais cliniques contrôlés par placebo, 3,6 % des patients traités par l'association irbesartan et hydrochlorothiazide ont interrompu le traitement en raison d'un EI observé en clinique ou décelé en laboratoire, tandis que chez les patients recevant le placebo, cette proportion s'est élevée à 6,8 %.

Le tableau 1 présente les effets indésirables qui se sont manifestés chez  $\geq 1$  % des patients ayant reçu l'association irbesartan et hydrochlorothiazide lors des essais cliniques contrôlés par placebo, que ceux-ci aient un lien ou non avec le médicament.

**Tableau 2 — Effets indésirables associés ou non au médicament, observés chez ≥ 1 % des patients ayant reçu l'association irbesartan et hydrochlorothiazide au cours des essais cliniques contrôlés par placebo**

	<b>Irbesartan/ HCTZ n = 898 (%)</b>	<b>Irbesartan n = 400 (%)</b>	<b>HCTZ n = 380 (%)</b>	<b>Placebo n = 236 (%)</b>
<b>Appareil cardiovasculaire</b>				
Œdème	3,1	1,5	1,6	2,5
Tachycardie	1,2	0,5	0,5	0,4
<b>Peau</b>				
Éruptions cutanées	1,2	1,8	3,2	1,7
<b>Appareil gastro-intestinal</b>				
Nausées/vomissements	3,2	1,5	2,4	0,4
Dyspepsie	2,1	0,3	1,6	0,8
Diarrhée	2,1	2,8	1,1	3,4
Douleurs abdominales	1,7	1,5	1,6	0,8
<b>Organisme entier</b>				
Fatigue	6,5	4,0	3,2	3,0
Grippe	2,8	2,0	1,8	1,3
Douleurs thoraciques	1,8	1,5	1,6	1,3
<b>Système immunitaire</b>				
Allergie	1,1	0,5	0,5	0
<b>Appareil locomoteur</b>				
Douleurs musculosquelettiques	6,5	6,0	9,7	4,7
Crampes musculaires	1,0	0,8	2,1	1,3
<b>Système nerveux</b>				
Céphalées	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
<b>Reins et appareil génito-urinaire</b>				
Mictions anormales	1,9	0,5	2,1	0,8
Infection des voies urinaires	1,6	1,5	2,4	2,5
<b>Appareil respiratoire</b>				
IVRS	5,6	8,3	7,1	5,5
Troubles 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 atteints d'hypertension grave (TAD en position assise  $\geq 110$  mm Hg), les EI signalés au cours du suivi de sept semaines étaient similaires, dans l'ensemble, à ceux des patients ayant reçu un traitement initial par l'irbesartan et hydrochlorothiazide ou par l'irbesartan.

**Tableau 3 — Effets indésirables les plus courants, associés ou non au médicament, observés chez  $\geq 1$  % des patients atteints d'hypertension grave ayant reçu l'association irbesartan / hydrochlorothiazide au cours d'un essai clinique contrôlé**

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

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

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

### **Irbesartan seul**

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

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.

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

Appareil locomoteur : bursite, œdème des membres, raideurs articulaires, crampes musculaires, arthrite, myalgie, douleur musculosquelettique au thorax, traumatisme musculosquelettique, faiblesse musculaire.

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

Cinq sens classiques : conjonctivite, infection auriculaire, douleur otique, anomalie de l'ouïe, altération du goût, troubles de la vue.

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

Organisme entier : frissons, œdème facial, fièvre, œdème des bras.

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

Reins et appareil génito-urinaire : miction anormale, troubles prostatiques.

Sang : anémie, lymphocytopénie, thrombocytopénie.

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

Tests d'exploration : élévation de la créatine-kinase (CPK).

## **Hydrochlorothiazide seul**

D'autres effets indésirables ont été signalés avec l'hydrochlorothiazide, sans égard à leur relation avec le médicament :

Appareil digestif : crampes, irritation gastrique, ictère (ictère cholestatique intrahépatique), pancréatite, sialadénite.

Appareil locomoteur : spasmes musculaires.

Cinq sens classiques : vue brouillée (transitoire), xanthopsie.

Hypersensibilité : réactions anaphylactiques, fièvre, angéite nécrosante (vascularite et vascularite cutanée), photosensibilité, purpura, détresse respiratoire (y compris la pneumopathie et l'œdème pulmonaire), urticaire.

Métabolisme : glycosurie, hyperglycémie, hyperuricémie.

Organisme entier : faiblesse.

Peau : érythème polymorphe (y compris syndrome de Stevens-Johnson), dermatite exfoliative (y compris l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse).

Reins : néphrite interstitielle, dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale.

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

Système nerveux/psychiatrie : agitation.

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

##### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

###### **IRBESARTAN ET HYDROCHLOROTHIAZIDE**

Créatinine et azote uréique du sang : On a observé de légères élévations de l'azote uréique du sang ou de la créatinine sérique chez 2,3 % des patients. Aucun patient n'a dû interrompre le traitement en raison d'une hausse de l'azote uréique du sang. Le traitement a cependant été interrompu chez un patient présentant une légère élévation des concentrations de créatinine sérique.

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

###### **IRBESARTAN**

Créatine phosphokinase: D'importantes hausses de la concentration plasmatique de créatine phosphokinase (CPK) ont été fréquemment observées (1,6 %) au cours d'une étude de prolongation ouverte, chez les patients traités par l'irbesartan.

Tests d'exploration fonctionnelle hépatique : Lors des essais contrôlés par placebo, on a noté une élévation d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale (LSN) des concentrations d'aspartate-aminotransférase (ASAT) et d'alanine-aminotransférase (ALAT) chez 0,1 % et 0,2 %, respectivement, des patients traités par l'irbesartan, et chez 0,3 % et 0,3 %, respectivement, de ceux recevant le placebo. La fréquence cumulative de cas d'ASAT et/ou d'ALAT  $\geq 3X$  la LSN a été de 0,4 % chez les patients traités par l'irbesartan pendant une période moyenne de  $\geq 1$  an.

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

Créatinine et azote uréique du sang : On a observé de légères élévations de l'azote uréique du sang ou des concentrations de créatinine sérique chez moins de 0,7 % des patients atteints d'hypertension essentielle et traités par l'irbesartan comparativement à 0,9 % des patients sous placebo.

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

Hyperkaliémie : Une augmentation du potassium sérique supérieure à 10 % a été observée chez 0,4 % des patients sous irbesartan lors des essais contrôlés par placebo, comparativement à 0,5 % chez les patients qui recevaient le placebo.

Exploration fonctionnelle hépatique : Une élévation de l'aspartate aminotransférase (AST) et de l'alanine aminotransférase (ALT)  $\geq 3 \times$  LSN (limite supérieure de la normale) s'est produite chez respectivement 0,1 % et 0,2 % des patients sous irbesartan lors des essais contrôlés par placebo, comparativement à 0,3 % et 0,3 %, respectivement, chez les patients sous placebo. Chez les patients traités par l'irbesartan pendant une période moyenne de  $> 1$  an, la fréquence cumulée de hausses  $\geq 3 \times$  LSN de l'AST et/ou de l'ALT était de 0,4 %.

Neutropénie : Une neutropénie ( $< 1000$  cellules/mm<sup>3</sup>) a été observée chez 0,3 % des patients traités par l'irbesartan, par rapport à 0,5 % de ceux recevant le placebo.

## **8.5 Effets indésirables signalés pendant la période de pharmacovigilance**

Les effets indésirables suivants ont été signalés pendant la période de pharmacovigilance :

### **Irbesartan + hydrochlorothiazide**

Appareil locomoteur : myalgie.

Fonction rénale : dysfonctionnement rénal, y compris des cas d'insuffisance rénale chez les patients à risque (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction rénale](#)).

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

Organisme entier : asthénie, syncope.

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

### **Irbesartan 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.

Sang : anémie (des cas confirmés par l'arrêt et la reprise du traitement ont été signalés pendant la période de pharmacovigilance), thrombocytopénie (y compris purpura thrombocytopénique).

Système endocrinien et métabolisme : hypoglycémie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **Hydrochlorothiazide seul**

Appareil gastro-intestinal : anorexie, irritation gastrique, sialoadénite.

Appareil respiratoire : détresse respiratoire (y compris pneumonie et œdème pulmonaire). Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique : pancréatite.

Fonction rénale : néphrite interstitielle.

Oreille/Nez/Gorge : acouphène.

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

Sang : agranulocytose, aplasie médullaire, leucopénie, thrombocytopénie.

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

**Cancer de la peau autre que le mélanome** : Selon certaines études pharmaco-épidémiologiques, l'utilisation accrue d'hydrochlorothiazide entraînerait une augmentation du risque de carcinome spinocellulaire (CSC) et de carcinome basocellulaire (CBC) de la peau. Une revue systématique et une méta-analyse entreprises par Santé Canada laissent entendre, avec un degré d'incertitude important, que l'utilisation prolongée d'hydrochlorothiazide (> 3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas additionnels (IC<sub>95%</sub> : 112 à 133 cas additionnels) de CSC par 1000 patients traités comparativement au non emploi de l'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études d'observation) ;
- 31 cas additionnels (IC<sub>95%</sub> : 24 à 37 cas additionnels) de CBC par 1000 patients traités comparativement au non emploi de l'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études d'observation).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'irbesartan n'entraîne ni induction, ni inhibition notables des isoenzymes suivantes : CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 et CYP2E1. Aucune induction ou inhibition du CYP3A4 n'ont été observée.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

**Tableau 4 — Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Médicaments	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Alcool, barbituriques ou narcotiques	ESC	Les diurétiques peuvent potentialiser l'hypotension orthostatique.	Éviter la consommation d'alcool et l'administration de barbituriques ou de narcotiques, surtout au début du traitement.
Agents élevant les concentrations sériques de potassium	ECR	D'après l'expérience dont on dispose sur l'utilisation d'autres médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine, l'emploi d'irbesartan en association avec un diurétique d'épargne potassique, un supplément de potassium, un succédané de sel à base de potassium ou tout autre produit médicinal qui élève le taux de potassium peut entraîner une hausse, parfois grave, des concentrations sériques de potassium. L'emploi concomitant de tels produits exige une surveillance étroite des concentrations sériques de potassium. L'administration concomitante d'un diurétique thiazidique peut atténuer tout effet que	



Médicaments	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
compris le cyclophosphamide et le méthotrexate		diurétiques thiazidiques peut entraîner une réduction de l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et favoriser leurs effets myélodéresseurs.	reçoivent cette combinaison doit être suivi de près. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.
Bêtabloquants	ECS	L'effet hyperglycémiant des bêtabloquants peut 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, entraînant ainsi une inhibition de 43 % à 85 % de leur absorption gastro-intestinale. L'administration du diurétique thiazidique 4 heures après celle du chélateur des acides biliaires réduit de 30 % à 35 % l'absorption de l'hydrochlorothiazide.	Administrer le diurétique thiazidique 2 à 4 heures avant ou 6 heures après le chélateur des acides biliaires. Respecter toujours la même séquence d'administration. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique au besoin.
Suppléments de calcium et de vitamine D	ECS	Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion rénale du calcium et augmentent la libération de calcium à partir des os.	Surveiller les taux de calcium sérique, en particulier 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 encore d'en diminuer la dose.
Carbamazépine	ECS	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie clinique importante. Son utilisation en concomitance avec un diurétique thiazidique peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller les taux de sodium sérique. Employer avec prudence. Si possible, utiliser un diurétique appartenant à une autre classe.
Corticostéroïdes et corticotrophine (ACTH)	T	Possibilité de déplétion électrolytique accrue, et plus particulièrement d'hypokaliémie.	Surveiller les taux de potassium sérique et ajuster la médication au besoin.
Diazoxide	C	Les thiazides peuvent exacerber l'effet hyperglycémiant du diazoxide.	
Digoxine	EC	Lors de l'administration de 150 mg d'irbesartan, une fois par jour, on n'a observé, à l'état d'équilibre, aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine.  Les déséquilibres	L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine commande la prudence. Surveiller les électrolytes de près, de même que les taux de digoxine. Au besoin, administrer des suppléments de potassium ou ajuster les doses de digoxine ou du diurétique thiazidique.

Médicaments	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		électrolytiques causés par les diurétiques thiazidiques (p. ex. l'hypokaliémie, l'hypomagnésiémie) augmentent le risque de toxicité de la digoxine, laquelle peut aboutir à des arythmies mortelles.	
Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, les inhibiteurs de l'ECA ou les médicaments renfermant de l'aliskirène	EC	<p>L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, les inhibiteurs de l'ECA ou les 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 chez les autres patients, car ce type de traitement a été associé à une augmentation de la fréquence de cas d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.</p> <p>L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA ou les inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée chez les patients atteints de néphropathie diabétique et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car ce type de traitement a été associé à une augmentation de la fréquence de cas d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.</p>	Voir <a href="#">CONTRE- INDICATIONS</a> et <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)</a> .
Agents modifiant la motilité gastro-intestinale (p. ex. les anticholinergiques comme l'atropine et les agents procinétiques tels que le	EC, T	La diminution de la motilité gastro-intestinale et la réduction de la vidange gastrique causées par les anticholinergiques peuvent entraîner une augmentation	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du diurétique thiazidique.

Médicaments	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
métoclopramide et la dompéridone)		de la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques. Réciproquement, les médicaments prokinétiques peuvent la diminuer.	
Antigoutteux (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine-oxydase)	T, ECR	L'hyperuricémie induite par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut causer une augmentation de la fréquence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Un ajustement de la dose de l'antigoutteux peut être nécessaire.
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques réduisent l'élimination rénale du lithium, augmentant ainsi considérablement le risque de toxicité due au lithium.  Comme avec les autres médicaments qui éliminent le sodium, la clairance du lithium peut être réduite en présence d'irbesartan. Des cas de hausse des concentrations sériques de lithium et d'intoxication par le lithium ont été signalés par suite de l'emploi concomitant d'irbesartan et de lithium.	En général, l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques et de lithium n'est pas recommandée. Toutefois, si cette combinaison est jugée nécessaire, il faut réduire la dose de lithium de 50 % et surveiller de près les taux de lithium.  Il faut surveiller de près les taux sériques de lithium si l'on doit administrer de l'irbesartan en même temps que des sels de lithium.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2)	EC	Chez les patients âgés ou présentant une déplétion volumique (dont ceux qui prennent des diurétiques), ou encore chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, l'administration d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, en concomitance avec un BRA, dont l'irbesartan, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, notamment une éventuelle	La fonction rénale des patients qui reçoivent de l'irbesartan et des AINS en concomitance doit être surveillée de près.

Médicaments	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont habituellement réversibles. L'effet antihypertenseur des BRA, y compris de l'irbesartan, peut être atténué par les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.</p> <p>Chez certains patients, l'administration d'AINS peut réduire les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertenseurs des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique et des diurétiques thiazidiques.</p>	Afin de vérifier si l'on obtient bel et bien l'effet diurétique souhaité, on doit surveiller de près les patients qui reçoivent en concomitance des AINS et l'association irbesartan et hydrochlorothiazide.
Amines pressives (p. ex. norépinéphrine)	EC	Une diminution de la réponse aux amines pressives peut être observée en présence de diurétiques, mais l'ampleur de cette interaction ne justifie pas leur exclusion.	
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 de sodium sériques. Utiliser avec prudence.
Myorésolutifs de la famille du curare (p. ex. tubocurarine)	ECS	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la sensibilité à certains myorésolutifs, comme les dérivés du curare.	
Topiramate	EC	Hypokaliémie additive. Possibilité d'augmentation des concentrations sériques de topiramate induite par les thiazides.	Surveiller les taux sériques de potassium et de topiramate. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster la dose de topiramate au besoin.
Warfarine	EC	Lors de l'administration de 300 mg d'irbesartan, une fois par jour, on n'a noté, à l'état d'équilibre, aucun effet pharmacodynamique sur le temps de Quick chez les sujets dont l'état était stabilisé par la warfarine.	

Légende : ECS = Étude de cas ; ECR = Étude de cohorte rétrospective ; EC = Essai clinique ; T = Interaction théorique

## 9.5 Interactions médicament-aliments

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

## 9.6 Interactions médicament-herbes médicinales

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

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

IRBESARTAN/HCTZ (irbesartan et hydrochlorothiazide) allie l'action de l'irbesartan, un bloqueur des récepteurs  $AT_1$  de l'angiotensine II (BRA), et celle de l'hydrochlorothiazide, un diurétique thiazidique.

### Irbesartan

L'irbesartan inhibe les effets de l'angiotensine II par blocage des récepteurs  $AT_1$ .

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.

En bloquant sélectivement, de façon non compétitive, la liaison de l'angiotensine II aux récepteurs  $AT_1$  présents dans de nombreux tissus, l'irbesartan inhibe les effets vasoconstricteurs de cet agent, ainsi que ses effets sur la sécrétion d'aldostérone. L'irbesartan n'exerce aucune activité agoniste sur les récepteurs  $AT_1$ . Les récepteurs  $AT_2$  se trouvent, eux aussi, dans de nombreux tissus, mais, jusqu'à présent, ils n'ont pas été associés à l'homéostasie cardiovasculaire. L'irbesartan n'a essentiellement aucune affinité pour les récepteurs  $AT_2$ .

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

### Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion du sodium et des ions chlorure en quantités à peu près égales en agissant sur les mécanismes à l'origine de la réabsorption des électrolytes dans le tube rénal. Par ailleurs, l'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit indirectement le volume plasmatique, ce qui entraîne une augmentation de

l'activité de la rénine plasmatique et donc une hausse de la sécrétion d'aldostérone, un accroissement de l'élimination urinaire du potassium et enfin une diminution des concentrations sériques de potassium. Cependant, comme l'angiotensine II tient lieu de lien entre la rénine et la sécrétion d'aldostérone, l'administration concomitante d'un BRA tend à contrecarrer la perte de potassium associée à ces diurétiques.

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

## 10.2 Pharmacodynamie

### Irbesartan

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

Chez les patients hypertendus, l'inhibition des récepteurs de l'angiotensine II consécutive à l'administration prolongée d'irbesartan a élevé de 1,5 à 2 fois les concentrations plasmatiques d'angiotensine II, et de 2 à 3 fois les taux plasmatiques de rénine. En général, l'administration d'irbesartan entraîne une diminution des concentrations d'aldostérone, mais aux doses recommandées, les concentrations sériques de potassium n'ont pas été modifiées de façon significative.

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

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

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

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

Aucune différence notable n'a été observée sur la tension artérielle de patients d'âge et de sexe différents.

### Hydrochlorothiazide

L'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide se manifeste dans les 2 heures qui suivent son administration par voie orale et atteint son maximum en 4 heures environ. L'activité diurétique se maintient durant 6 – 12 heures.

### Irbesartan et hydrochlorothiazide

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

Manifeste dès après la première dose, l'effet antihypertenseur de l'association irbesartan et hydrochlorothiazide était substantiellement présent au bout de 1 – 2 semaines et a atteint sa valeur maximale après 6 – 8 semaines. Lors des études de suivi au long cours, l'effet de l'association irbesartan et hydrochlorothiazide s'est maintenu pendant > 1 an.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 5 — Paramètres pharmacocinétiques de l'irbesartan**

<b>Irbesartan</b>	<b>t<sub>max</sub> (h)</b>	<b>t<sub>½</sub> (h)</b>	<b>Clairance (mL/minute)</b>	<b>Volume de distribution (L)</b>
<b>Dose unique moyenne</b>	1,5 – 2	11 – 15	plasmatique 157 – 176 rénale 3,0 – 3,5	53 – 93

**Tableau 6 — Paramètres pharmacocinétiques de l'hydrochlorothiazide**

<b>Hydrochlorothiazide</b>	<b>t<sub>max</sub> (h)</b>	<b>t<sub>½</sub> (h)</b>	<b>Clairance (mL/minute)</b>	<b>Volume de distribution (L/kg)</b>
<b>Dose unique moyenne</b>	1,5 – 2	5 – 15	plasmatique 192 – 343 rénale (inchangée)	1,5 – 4,2

### Irbesartan

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

Les études *in vitro* portant sur l'irbesartan indiquent que l'oxydation de l'irbesartan est faite principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P<sub>450</sub>. Le métabolisme par le CYP3A4 est négligeable. L'irbesartan n'a pas été métabolisé par les isoenzymes CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1; de plus, il ne les a ni stimulées, ni inhibées de façon marquée. Aucune induction ni inhibition du CYP3A4 n'ont été observées.

### **Absorption**

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

### **Distribution**

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

L'irbesartan se fixe aux protéines plasmatiques à environ 96 %, surtout à l'albumine et à la glycoprotéine  $\alpha_1$ -acide.

### **Métabolisme**

L'irbesartan est métabolisé par glucuroconjugaison et par oxydation par le système du cytochrome P<sub>450</sub>.

### **Élimination**

L'irbesartan et ses métabolites sont excrétés par les voies biliaire et rénale. Par suite de l'administration par voie orale ou intraveineuse d'irbesartan 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 telle quelle dans l'urine. La pharmacocinétique de l'irbesartan est linéaire sur tout l'intervalle des doses thérapeutiques, et sa demi-vie d'élimination terminale 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

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

### **Absorption**

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

### **Distribution**

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

### **Métabolisme**

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé.

### **Élimination**

L'hydrochlorothiazide est éliminé rapidement par les reins. Au moins 61 % de la dose orale est éliminée sous forme inchangée en moins de 24 heures. On a noté que la demi-vie plasmatique est variable, elle oscille entre 5,6 et 14,8 heures.

## **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Personnes âgées**

Chez les patients de > 65 ans, la demi-vie d'élimination de l'irbesartan ne varie pas de façon significative, mais l'ASC et la Cmax sont environ 20 % à 50 % plus élevées que celles observées chez les jeunes.

- **Insuffisance hépatique**

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

- **Insuffisance rénale**

Les valeurs moyennes de l'ASC et de la Cmax ne sont pas 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.

### **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver les comprimés IRBESARTAN/HCTZ entre 15 °C et 30 °C.

### **12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

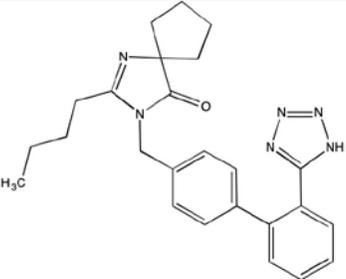
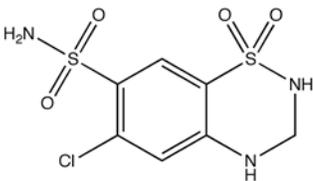
Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Irbesartan et hydrochlorothiazide

	<b>Irbesartan</b>	<b>Hydrochlorothiazide</b>
<b>Dénomination systématique</b>	2-Butyl-3-[[2'-(1 <i>H</i> -tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-én-4-one	6-Chloro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde
<b>Formule moléculaire</b>	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>
<b>Formule développée</b>		
<b>Masse moléculaire</b>	428,5 g/mol	297,7 g/mol
<b>Propriétés physicochimiques</b>	L'irbesartan, poudre cristalline de blanc à blanc cassé, est un composé non polaire ayant un coefficient de partage (octanol/eau) de 10,1 à un pH de 7,4. Il est légèrement soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène et pratiquement insoluble dans l'eau.	L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche, ou presque blanche. Il est légèrement soluble dans l'eau et très soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Méthodologie de l'étude et critères démographiques

#### **Irbesartan et hydrochlorothiazide**

Les effets antihypertenseurs de l'irbesartan et hydrochlorothiazide ont été évalués lors de quatre études contrôlées par placebo, d'une durée de 8 à 12 semaines, chez 1914 patients atteints d'hypertension légère ou modérée. Ces patients ont été randomisés pour recevoir une association à dose fixe d'irbesartan (de 37,5 à 300 mg) et d'hydrochlorothiazide (6,25 – 25 mg). Lors d'une étude factorielle, on a comparé toutes les associations irbesartan et hydrochlorothiazide (37,5/6,25 mg, 100/12,5 mg et 300/25 mg ou placebo). Lors d'une autre étude, on a comparé les associations irbesartan et hydrochlorothiazide (75/12,5 mg et 150/12,5 mg) à ces mêmes agents administrés en monothérapie et au placebo. Dans une troisième étude, on a évalué la tension artérielle en ambulatoire après huit semaines de traitement par l'association irbesartan et hydrochlorothiazide (75/12,5 mg et 150/12,5 mg) ou un placebo. Une autre étude a porté sur les effets de l'ajout d'irbesartan (75 mg) chez des patients dont la tension artérielle n'était pas maîtrisée par l'administration d'hydrochlorothiazide en monothérapie (25 mg).

Lors des études contrôlées, l'ajout d'irbesartan à 150 – 300 mg à des doses de 6,25, de 12,5 ou de 25 mg d'hydrochlorothiazide a permis d'obtenir une baisse dose-dépendante supplémentaire de 8-10/3-6 mm Hg de la tension artérielle, comparable à la baisse obtenue avec la même dose d'irbesartan en monothérapie. L'ajout d'hydrochlorothiazide à l'irbesartan a entraîné une baisse dose-dépendante supplémentaire de 5-6/2-3 mm Hg (12,5 mg) et de 7-11/4-5 mm Hg (25 mg) de la tension artérielle mesurée 24 heures après l'administration de la dose (concentrations plasmatiques minimales), baisse également comparable à celle obtenue avec l'irbesartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. On a noté, après l'administration d'une dose unique quotidienne de l'association irbesartan et hydrochlorothiazide de 150/12,5 mg, de 300/12,5 mg ou de 300/25 mg, des baisses moyennes de la tension artérielle mesurée 24 heures après l'administration de la dose (concentrations plasmatiques minimales) — valeurs ajustées par rapport au placebo — d'environ 13-15/7-9, 14/9-12 et 19-21/11-12 mm Hg, respectivement. L'effet maximal a été atteint au bout de 3 à 6 heures, avec des rapports  $C_{\min}/C_{\max} > 65 \%$ .

Dans une autre étude, des patients dont la tension artérielle n'était pas maîtrisée (TA diastolique en position assise de 93-120 mm Hg) par l'administration d'hydrochlorothiazide en monothérapie (25 mg) ont reçu de l'irbesartan (75-150 mg) ou un placebo en sus. L'ajout de l'irbesartan (75-150 mg) a entraîné une baisse supplémentaire de 11/7 mm Hg de la tension artérielle (systolique/diastolique) mesurée 24 heures après l'administration de la dose (concentrations plasmatiques minimales).

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

#### **Hypertension grave**

Lors 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 irbesartan 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). Après répartition aléatoire, les patients ont reçu soit l'association irbesartan et hydrochlorothiazide (150/12,5 mg) une fois par jour, soit l'irbesartan seul (150 mg) une fois par jour. On a suivi ces patients afin d'évaluer la réponse de la tension artérielle. Après 1 semaine, la dose initiale de l'association irbesartan et hydrochlorothiazide a été portée à 300/25 mg, et celle de l'irbesartan, à 300 mg. Le critère de jugement primaire a été la comparaison, après 5 semaines, du pourcentage de patients ayant atteint une TAD en position assise  $< 90$  mm Hg en situation de concentrations minimales. Comme critère de jugement additionnel à l'appui, on a comparé, dans chaque groupe de traitement, le pourcentage de patients dont la tension artérielle était maîtrisée, définie par l'atteinte simultanée d'une TAD en position assise  $< 90$  mm Hg et d'une tension artérielle systolique (TAS) en position assise  $< 140$  mm Hg.

### Critères démographiques et méthodologie de l'étude

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

**Tableau 7 — Résumé des données démographiques de l'étude clinique sur l'irbesartan / hydrochlorothiazide menée chez des sujets atteints d'hypertension grave**

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Dose, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de patients (n = nombre)	Âge moyen (ans) (Plage d'âge)	Sexe
CV131 176	Étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, à groupes parallèles, contrôlée par des traitements actifs, d'une durée de 7 semaines	Administration par voie orale de l'association irbesartan/HCTZ à 150/12,5 mg ou de l'irbesartan à 150 mg, puis, après une semaine, augmentation de la dose à 300/25 mg et à 300 mg, respectivement.	697 Irbesartan : 229 Irbesartan/HCTZ : 468	52,5 (23,0 – 83,0)	Hommes 57,5 % Femmes 42,5 %

## 14.2 Résultats d'étude

Les résultats de l'étude sont présentés dans le 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 irbesartan et hydrochlorothiazide, comparativement à celles du groupe sous irbesartan. Les réductions moyennes de la TAD et de la TAS en position assise, mesurées au creux plasmatique, par rapport aux valeurs initiales, ont été, respectivement, de 24,0 mm Hg et de 30,8 mm Hg chez les patients sous irbesartan et hydrochlorothiazide, et de 19,3 mm Hg et de 21,1 mm Hg chez ceux sous irbesartan. Un pourcentage plus élevé de patients sous irbesartan et hydrochlorothiazide ont atteint une TAD < 90 mm Hg (47,2 % sous irbesartan et hydrochlorothiazide, 33,2 % sous irbesartan;  $p = 0,0005$ ) et ont obtenu la maîtrise simultanée de la TAS (< 140 mm Hg) et de la TAD (< 90 mm Hg) en position assise (34,6 % p/r à 19,2 %;  $p < 0,0001$ ). Des résultats similaires ont été observés lorsque les patients ont été groupés selon le sexe, la race ou l'âge (< 65 ans,  $\geq 65$  ans).

Chez les patients sous irbesartan 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 irbesartan.

**Tableau 8 — Résultats à la 5<sup>e</sup> semaine de l'étude clinique sur l'irbesartan / hydrochlorothiazide menée chez des sujets atteints d'hypertension grave**

Critères de jugement	Irbesartan /HCTZ Dose de 150/12,5 mg portée à 300/25 mg	Irbesartan Dose de 150 mg portée à 300 mg	Valeur <i>p</i>
<b>Critère de jugement primaire :</b> Pourcentage de sujets dans chaque groupe de traitement dont la TAD en position assise a été maîtrisée (< 90 mm Hg)	47,2 %	33,2 %	0,0005
<b>Autres critères de jugement :</b>	34,6 %	19,2 %	< 0,0001
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pourcentage de sujets dont la TA a été maîtrisée (atteinte simultanée d'une TAD et d'une TAS en position assise &lt; 90 mm Hg et &lt; 140 mm Hg, respectivement)</li> <li>• Changement moyen par rapport aux valeurs initiales, mesurées au creux <ul style="list-style-type: none"> <li>TAD en position assise</li> <li>TAS en position assise</li> </ul> </li> </ul>	<p>–24,0</p> <p>–30,8</p>	<p>–19,3</p> <p>–21,1</p>	<p>&lt; 0,0001</p> <p>&lt; 0,0001</p>

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Les tableaux ci-après présentent une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de l'irbesartan et de l'hydrochlorothiazide contenus dans deux types de comprimés à 300 mg/25 mg — IRBESARTAN/HCTZ et Avalide® —, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée au cours de laquelle 32 volontaires de sexe masculin en bonne santé ont reçu une dose unique de

médicament. Les résultats montrent que les comprimés IRBESARTAN/HCTZ à 300 mg/25 mg et les comprimés Avalide® à 300 mg/25 mg sont bioéquivalents.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Irbesartan (1 × 300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique <sup>1</sup> Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	IRBESARTAN/HCTZ*	Avalide®†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>0-t</sub> (ng•h/mL)	17017,98 17878,83 (34,05)	18414,98 19399,68 (35,02)	92,41 %	86,05 % – 99,25 %
ASC <sub>0-∞</sub> (ng•h/mL)	18550,60 19526,89 (34,77)	19543,30 20908,46 (39,82)	94,92 %	88,55 % – 101,75 %
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3442,93 3738,39 (42,61)	2823,12 2992,91 (35,82)	121,95 %	113,95 % – 130,53 %
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,36 (68,41)	1,39 (60,25)		
t <sub>½ él</sub> <sup>§</sup> (h)	14,52 (47,39)	13,85 (41,96)		

\* Comprimés IRBESARTAN/HCTZ à 300 mg/25 mg (Sanis Health Inc., Canada).

† Les comprimés Avalide® à 300 mg/25 mg (Sanofi-Aventis (Canada) Inc.) ont été achetés au Canada.

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

<sup>1</sup> Moyenne géométrique estimée d'après la méthode des moindres carrés, présentée pour tenir compte de l'aspect non compensé de l'étude.

Hydrochlorothiazide (1 × 25 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique <sup>1</sup> Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	IRBESARTAN/HCTZ*	Avalide® <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>0-t</sub> (ng•h/mL)	833,34 858,94 (24,39)	857,52 879,76 (22,77)	97,18 %	90,89 % – 103,91 %
ASC <sub>0-∞</sub> (ng•h/mL)	858,86 884,51 (24,10)	884,37 906,96 (22,79)	97,12 %	91,07 % – 103,57 %
C <sub>max</sub> (ng/mL)	127,81 137,92 (37,83)	136,55 140,93 (25,07)	93,60 %	84,55 % – 103,62 %
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,11 (46,18)	1,89 (48,59)		
t <sub>½</sub> <sup>§</sup> (h)	10,27 (14,75)	10,49 (15,40)		

\* Comprimés IRBESARTAN/HCTZ à 300 mg/25 mg (Sanis Health Inc., Canada).

<sup>†</sup> Les comprimés Avalide® à 300 mg/25 mg (Sanofi-Aventis (Canada) Inc.) ont été achetés au Canada.

<sup>§</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

<sup>1</sup> Moyenne géométrique estimée d'après la méthode des moindres carrés, présentée pour tenir compte de l'aspect non compensé de l'étude.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicité aiguë

#### Irbesartan

Tableau 9 — Toxicité aiguë de l'irbesartan

Espèces	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

Espèces	Sexe (n)	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Rat	M (5) F (5)	intraveineuse	> 50
Souris	M (5) F (5)	intrapéritonéale	200 – 2000
Rat	M (5) F (5)	intrapéritonéale	200 – 2000

Après l'administration d'une seule dose, la toxicité a été légère, et aucun organe cible n'a été affecté. On n'a noté que très peu d'effets toxiques, caractérisés par une pilo-érection ou la somnolence, lors de l'administration de 2000 mg/kg par voie orale, de 200 mg/kg par voie intrapéritonéale et de 50 mg/kg par voie intraveineuse. Les études de toxicité aiguë sur l'administration de l'irbesartan par voie orale, menées chez des rats et des souris, ont indiqué que les doses létales étaient supérieures à 2000 mg/kg, donc qu'elles étaient d'environ 25 à 50 fois supérieures à la dose maximale exprimée en mg/m<sup>2</sup> chez l'être humain (300 mg).

#### Irbesartan – hydrochlorothiazide

**Tableau 10 — Toxicité aiguë de l'association irbesartan-hydrochlorothiazide**

Espèce	Sexe (n)	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg/kg)		
			Irbesartan	HCTZ	Irbesartan/HCTZ
Souris	M (5) F (5)	orale	> 2000	> 4000	> 2000/4000
Rat	M (5)	orale	> 3000	> 500	> 3000/500

Aucun décès n'est survenu après l'administration de l'association irbesartan et hydrochlorothiazide à des doses allant jusqu'à la dose la plus élevée d'irbesartan et hydrochlorothiazide (2000/4000 mg/kg chez les souris ou 3000/500 mg/kg chez les rats). On n'a observé aucun signe clinique ni modification du poids corporel lié au traitement. Les examens anatomo-pathologiques effectués à l'autopsie, soit à la fin de la période d'observation de 14 jours, n'ont révélé aucune modification induite par le traitement.

## Toxicité subaiguë et toxicité chronique

### Irbesartan

Tableau 11 — Toxicité subaiguë et chronique de l'irbesartan

Espèce / souche	Sexe (N/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Effets
<b>TOXICITÉ SUBAIGUË</b>					
Rat	M (10) F (10)	0, 30, 70, 50	PO	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'irbesartan 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 <math>\text{Na}^+</math> et de <math>\text{Cl}^-</math> (<math>\geq 30</math> mg/kg).</li> </ul>
Rat	M (10) F (10)	0, 0,8, 2, 5	IV	16 jours	<ul style="list-style-type: none"> <li>Très légère élévation des taux plasmatiques de <math>\text{Na}^+</math> et de <math>\text{Cl}^-</math> (<math>\geq 0,8</math> mg/kg/jour chez les mâles).</li> <li>Très légère élévation des taux plasmatiques de <math>\text{K}^+</math> 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	PO	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyperplasie dose-dépendante de l'appareil juxtaglomérulaire (à partir de 30 mg/kg/jour).</li> </ul>
Singe	M (3) F (3)	0, 250, 500, 1000	PO	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>À des doses <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 1000 mg/kg/jour, également, détérioration de l'état de santé.</li> <li>Un animal ayant reçu une dose de 250 mg/kg/jour a présenté</li> </ul>

Espèce / souche	Sexe (N/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Effets
					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 peut-être déjà présentes.
Singe	M (3) F (3)	0, 0,8, 2, 5	IV	2 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'irbesartan n'a entraîné qu'une légère hyperplasie de l'appareil juxtagloméculaire 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) [étude de toxicocinétique]	0, 10, 30, 90	PO	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'administration	Durée	Effets
<b>TOXICITÉ CHRONIQUE</b>					
Rat	M (20) - F (20) [étude principale]  M (10) - F (10) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et ceux recevant des doses élevées]  M (5) - F (5) [étude de toxicocinétique]	0, 250, 500, 1000	PO	26 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Légère diminution du gain de poids sans aucune possibilité de contrecarrer 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'irbesartan et qui est réversible.</li> <li>• Hyperplasie (hypertrophie) partiellement réversible 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>
Monkey	M (5) - F (5) [étude principale] M (3) - F (3) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et ceux recevant une dose élevée]	0, 10, 30, 90	PO	6 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, liée 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, liée à la dose, à partir de 30 mg/kg/jour, et une légère anémie, à partir de 10 mg/kg/jour, qui ont été réversibles à la fin du traitement.</li> </ul>
Monkey	M (5)	0, 20, 100, 500	PO	52	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'irbesartan a été bien toléré; on a considéré que la plupart des</li> </ul>

Espèce / souche	Sexe (N/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Effets
	F (5)			semaines	<p>changements observés étaient dus à l'activité pharmacologique du médicament.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution de la tension artérielle, liée à la dose, à des doses <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 (hypertrophie) de l'appareil juxtaglomérulaire, liée 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 <math>\geq 100</math> mg/kg/jour.</li> </ul>

Après l'administration par voie orale de doses répétées pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour, la plupart des effets reliés au traitement, notés chez toutes les espèces, sont reliés à l'activité pharmacologique de l'irbesartan. On peut considérer le rein comme principal organe cible. L'hyperplasie (hypertrophie) de l'appareil juxtaglomérulaire, qui a été observée chez toutes les espèces, découle directement de l'interaction avec le système rénine-angiotensine. L'irbesartan a également entraîné certains changements en ce qui a trait à l'hématologie (légère diminution des paramètres érythrocytaires) et à la biochimie du sang (légère élévation des taux d'urée, de créatinine, de phosphore, de potassium et de calcium), vraisemblablement due à une perturbation du débit sanguin rénal. On a également noté une légère diminution du poids du cœur, qui pourrait être le résultat d'une diminution de la charge de travail du cœur, attribuable à une plus faible résistance vasculaire périphérique. À des doses élevées (> 500 mg/kg/jour), on a noté une dégénérescence des reins, qui pourrait être secondaire à des effets hypotenseurs prolongés.

**Toxicité subaiguë et chronique (suite)**

Irbesartan et hydrochlorothiazide

**Tableau 12 — Toxicité subaiguë et chronique de l'irbesartan et hydrochlorothiazide**

Espèce/ souche	Sexe (N/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	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 lorsque cet agent a été administré en association avec l'irbesartan, que lorsqu'il était administré seul.</li> <li>• Réduction légère et modérée du gain de poids chez les femelles et les mâles, respectivement, 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, 90/90 et 90/0.</li> <li>• Baisse du poids du foie, chez les mâles.</li> <li>• Hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires.</li> </ul>

Espèce/ souche	Sexe (N/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Effets
					<ul style="list-style-type: none"> <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, changement de couleur de l'estomac glandulaire, lié à une nécrose de coagulation en foyer ou à une ulcération de la muqueuse, la fréquence 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'irbesartan 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'irbesartan en monothérapie ou en association].</li> </ul>

\*Irbesartan

\*\*Hydrochlorothiazide

## Reproduction et tératologie

### Irbesartan

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

Lors d'une étude portant sur des rates recevant des doses d'irbesartan toxiques (650 mg/kg/jour), on a observé des effets passagers chez les fœtus, dont une fréquence de cavitation des bassinets du rein, 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'irbesartan à des doses  $\geq 50$  mg/kg/jour. Chez les lapines gravides, des doses d'irbesartan toxiques (30 mg/kg/jour) ont été associées à la mort de la mère et à l'expulsion des fœtus avant terme. Chez les femelles survivantes ayant reçu cette dose, on a noté une légère augmentation des résorptions précoces. Toutefois, on n'a signalé aucun effet tératogène. Par suite de l'administration par voie orale de doses d'irbesartan radiomarqué, on a noté la présence de radioactivité chez les fœtus de rats et de lapins au cours du dernier stade de la gestation, ainsi que dans le lait des rates. Ces résultats ont été attribués à l'exposition au médicament pendant la fin de la gestation et pendant l'allaitement.

### Irbesartan et hydrochlorothiazide

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

## Carcinogénicité et mutagénicité

### Irbesartan

On n'a observé aucun signe de carcinogenèse lorsqu'on a administré l'irbesartan, pendant deux ans, à des rats, à des doses allant jusqu'à 500 et 1000 mg/kg/jour (chez les mâles et les femelles, respectivement) et à des souris, à une dose à 1000 mg/kg/jour. À ces doses, le degré d'exposition systémique est de 3,6 à 24,9 fois (rats) et de 3,8 à 6,2 fois (souris) supérieur à celui auquel sont exposés les êtres humains qui reçoivent 300 mg par jour.

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

## Irbesartan et hydrochlorothiazide

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

Lors des tests *in vitro* standard, l'association irbesartan et hydrochlorothiazide n'a exercé aucun effet mutagène (test d'Ames et essais de mutations géniques directes sur cellules mammaliennes du hamster chinois). On a obtenu des résultats négatifs lors de tests menés avec l'association irbesartan et hydrochlorothiazide sur l'induction des aberrations chromosomiques (*in vitro* – aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains; *in vivo* – test des micronoyaux chez la souris).

## Hydrochlorothiazide

Selon les données expérimentales disponibles, les preuves de l'activité carcinogène de l'hydrochlorothiazide chez le rat et la souris sont inconsistantes. Chez la souris mâle, la dose d'hydrochlorothiazide la plus élevée a produit des signes équivoques d'adénome hépatique, et chez le rat, des phéochromocytomes surrénaux ont été observés dans une étude, mais non dans une autre. Les données actuelles ne permettent pas de tirer des conclusions claires quant à un éventuel effet carcinogène de l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

Le potentiel mutagène 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* ont donné des résultats négatifs. L'hydrochlorothiazide augmente la dimérisation pyridiminique induite par les UVA *in vitro* ainsi que dans la peau des souris à la suite d'un traitement oral. Par conséquent, même s'il n'existe pas de potentiel mutagène *in vivo*, on en conclut que l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques des UVA. Ce mécanisme de photosensibilisation pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer cutané autre que le mélanome.

## 17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de <sup>Pr</sup>AVALIDE® (comprimés d'irbésartan et hydrochlorothiazide à 150/12,5 mg et à 300/12,5 mg), N° de contrôle de la présentation : 265405, Sanofi-Aventis Canada Inc. (30 janvier 2023).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

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

#### **Pr IRBESARTAN/HCTZ**

#### **(Comprimés d'irbesartan et d'hydrochlorothiazide)**

Veillez lire attentivement le contenu du présent dépliant avant de commencer à prendre **IRBESARTAN/HCTZ** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour en savoir davantage sur votre état de santé et le traitement que vous suivez, et demandez-lui s'il dispose de nouveaux renseignements sur **IRBESARTAN/HCTZ**.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

**IRBESARTAN/HCTZ ne doit pas être employé durant la grossesse. La prise de IRBESARTAN/HCTZ durant la grossesse peut causer des lésions chez l'enfant, voire son décès. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par IRBESARTAN/HCTZ, cessez de prendre ce médicament et communiquez dès que possible avec votre professionnel de la santé.**

#### **À quoi IRBESARTAN/HCTZ sert-il?**

IRBESARTAN/HCTZ est utilisé pour abaisser la tension artérielle élevée chez les adultes.

#### **Comment IRBESARTAN/HCTZ agit-il?**

IRBESARTAN/HCTZ est une association de deux médicaments, l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide.

- L'irbesartan est un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine (BRA). Ce médicament réduit la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique, c.-à-d. un médicament qui fait uriner davantage, ce qui a pour effet d'abaisser la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas la tension artérielle élevée, mais il aide à la maîtriser. Il est donc important que vous continuiez à prendre IRBESARTAN/HCTZ régulièrement, même si vous vous sentez bien.

#### **Quels sont les ingrédients de IRBESARTAN/HCTZ?**

Ingrédients médicinaux :

Irbesartan et hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux :

Les comprimés IRBESARTAN/HCTZ à 150/12,5 et à 300/12,5 mg contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, lécithine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, stéaryl fumarate de sodium et talc.

Les comprimés IRBESARTAN/HCTZ à 300/25 mg contiennent également de l'oxyde de fer noir et de l'amidon prégélinifié.

**IRBESARTAN/HCTZ est offert dans les trois formes pharmaceutiques suivantes :**

Les comprimés sont offerts dans trois teneurs :

Irbesartan et hydrochlorothiazide : 150 mg / 12,5 mg

Irbesartan et hydrochlorothiazide : 300 mg / 12,5 mg

Irbesartan et hydrochlorothiazide : 300 mg / 25 mg

**N'utilisez pas IRBESARTAN/HCTZ si vous :**

- êtes allergique à l'irbesartan, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des ingrédients non médicinaux de cette préparation.
- êtes allergique aux sulfonamides (sulfamides) ; la plupart de ces médicaments ont un ingrédient médicinal dont le nom finit en « **MIDE** ».
- avez déjà eu une réaction allergique — œdème de Quincke — accompagnée d'une enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou d'une difficulté soudaine à respirer ou à avaler après la prise d'un BRA quelconque, c.-à-d. tout médicament faisant partie de la même classe que l'irbesartan. Veuillez à informer votre professionnel de la santé que cela vous est arrivé.
- avez du mal à uriner ou vous n'urinez pas du tout.
- souffrez de diabète ou d'une maladie rénale et vous prenez déjà :
  - un médicament qui abaisse la tension artérielle et qui contient de l'aliskirène (comme RASILEZ<sup>MC</sup>);
  - un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA); il est facile de reconnaître les inhibiteurs de l'ECA, car le nom de leur ingrédient médicinal se termine en « **PRIL** ».
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. La prise de IRBESARTAN/HCTZ durant la grossesse peut entraîner des lésions chez votre bébé, voire causer son décès.
- allaitez. IRBESARTAN/HCTZ passe dans le lait maternel.
- Vous souffrez de l'une des rares maladies héréditaires suivantes :
  - intolérance au galactose
  - carence en lactase de Lapp
  - malabsorption du glucose ou du galactose

étant donné que l'un des ingrédients non médicinaux de IRBESARTAN/HCTZ est le lactose.

IRBESARTAN/HCTZ n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans).

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

- avez présenté une réaction 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);
- êtes allergique à la pénicilline;
- souffrez du rétrécissement d'une artère ou d'une valve cardiaque;
- avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral;
- souffrez d'insuffisance cardiaque;
- êtes diabétique – IRBESARTAN/HCTZ peut entraîner une chute des taux de sucre sanguin;
- souffrez de goutte ou de lupus érythémateux;
- souffrez ou avez déjà souffert de psoriasis;

- suivez des traitements de dialyse;
- êtes déshydraté ou avez des vomissements excessifs, des diarrhées, ou vous transpirez en abondance;
- prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type de médicament pour faire uriner qui permet à l'organisme de conserver son potassium);
- suivez un régime alimentaire hyposodé;
- prenez un médicament contenant de l'aliskirène, comme RASILEZ<sup>MC</sup>, utilisé pour abaisser la tension artérielle élevée. L'association de ce type de médicament avec IRBESARTAN/HCTZ n'est pas recommandée.
- prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'association de ce type de médicament avec IRBESARTAN/HCTZ n'est pas recommandée.
- prenez un médicament qui contient du lithium – L'association avec IRBESARTAN/HCTZ n'est pas recommandée.
- avez eu un cancer de la peau ou vous avez des antécédents familiaux de cancer de la peau;
- êtes davantage exposé au cancer de la peau parce que vous avez un teint pâle, que vous attrapez facilement des coups de soleil ou que vous prenez des médicaments qui dépriment le système immunitaire;
- avez déjà eu des problèmes respiratoires ou pulmonaires (comprenant l'inflammation pulmonaire ou la présence de liquide dans les poumons) après la prise d'un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide ou de certains diurétiques (médicaments pour éliminer l'eau) dans le passé. Si vous êtes pris d'un essoufflement intense ou avez grand peine à respirer après la prise de IRBESARTAN/HCTZ, cessez de le prendre et obtenez des soins médicaux d'urgence.

### Autres mises en garde pertinentes

#### Risque de cancer de la peau

- **IRBESARTAN/HCTZ** contient de l'hydrochlorothiazide, un agent qui peut augmenter le risque de cancer cutané d'un autre type que le mélanome. Ce risque est plus élevé si vous prenez **IRBESARTAN/HCTZ** depuis plusieurs années (plus de 3) ou si vous recevez des doses élevées.
- Pendant votre traitement par **IRBESARTAN/HCTZ** :
  - Vérifiez régulièrement si votre peau présente de nouvelles lésions. Inspectez les régions les plus exposées au soleil comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le torse et le dos.
  - Il est possible que vous deveniez plus sensible au soleil.
  - Limitez votre exposition au soleil et au bronzage artificiel. Utilisez toujours un écran solaire à large spectre (FPS 30 ou plus) et quand vous sortez, portez des vêtements pour vous protéger.

Si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV pendant votre traitement, ou si une lésion cutanée (comme une bosse, une masse, une plaie ou une tache) apparaît inopinément sur votre peau, faites-le immédiatement savoir à votre professionnel de la santé.

#### Troubles oculaires soudains

- **IRBESARTAN/HCTZ** contient de l'hydrochlorothiazide, un agent qui peut augmenter le risque de problèmes oculaires soudains.
- **Myopie** : détérioration soudaine de la vue à distance ou vue brouillée.
- **Glaucome** : hausse de la pression intraoculaire, douleur aux yeux. Sans traitement, cette affection peut entraîner une cécité permanente.

- **Épanchement choroïdien** : accumulation anormale de liquide dans votre œil pouvant entraîner des changements de vision.

Si votre vision change, arrêtez de prendre IRBESARTAN/HCTZ et consultez immédiatement un médecin. Ces troubles oculaires sont liés et peuvent apparaître dans les heures suivant le début du traitement par IRBESARTAN/HCTZ ou quelques semaines après. Si vous êtes allergique à la pénicilline ou aux sulfamides, vous courez un plus grand risque de souffrir de ces affections. Si un problème oculaire quelconque survient pendant le traitement par IRBESARTAN/HCTZ, faites-en part immédiatement à votre professionnel de la santé.

Avant de subir une chirurgie ou une anesthésie générale (même au cabinet du dentiste), mentionnez au médecin ou au dentiste que vous prenez IRBESARTAN/HCTZ, car il existe un risque de chute soudaine de la tension artérielle associé à l'anesthésie générale.

**Réactions allergiques** : Des réactions allergiques (enflure des tissus sous-cutanés touchant parfois le visage et la gorge, urticaire et réactions allergiques graves) ont été signalées. Si vous avez des symptômes de réaction allergique, cessez de prendre IRBESARTAN/HCTZ et obtenez une aide médicale d'urgence.

**Conduite automobile et utilisation de machines** : Attendez de voir comment vous réagissez à IRBESARTAN/HCTZ avant d'effectuer des tâches qui requièrent une vigilance particulière. Des étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements peuvent survenir, surtout après l'administration de la première dose ou lorsque la dose augmente.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine parallèle.**

**Les agents suivants peuvent interagir avec IRBESARTAN/HCTZ :**

- La corticotrophine (ACTH), une hormone utilisée pour le traitement du syndrome de West.
- L'alcool, les barbituriques (somnifères) et les narcotiques (antidouleurs puissants). Ces médicaments peuvent causer une chute de la tension artérielle et des étourdissements lorsqu'on passe de la position couchée ou assise à la position debout.
- L'amphotéricine B, un médicament antifongique.
- Le cyclophosphamide, le méthotrexate et les autres anticancéreux.
- Les antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), comme le citalopram, l'escitalopram et la sertraline.
- L'insuline et les antidiabétiques oraux, tels que le répaglinide.
- Les bêtabloquants (médicaments pour soigner les maladies cardiaques).
- Les résines chélatrices des acides biliaires, pour abaisser les taux de cholestérol.
- Les antihypertenseurs, dont les diurétiques, les produits contenant de l'aliskirène (p. ex. RASILEZ<sup>MC</sup>) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- Les suppléments de calcium ou de vitamine D.
- Les corticostéroïdes utilisés pour traiter la douleur et l'enflure articulaires et d'autres problèmes.
- La digoxine, un médicament pour les troubles cardiaques.
- Les médicaments qui ralentissent ou accélèrent le péristaltisme intestinal, notamment l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone.
- Les médicaments pour le traitement de l'épilepsie, comme entre autres la carbamazépine et le topiramate.

- Les médicaments contre la goutte, allopurinol et probénécide compris.
- Les agents hyperglycémiants, tels que le diazoxide.
- Le lithium, un agent utilisé pour le traitement de la maladie bipolaire.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'ibuprofène, le naproxène ou le célécoxib, qui servent à réduire la douleur et l'enflure.
- Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments de potassium ou les succédanés de sel à base de potassium.
- Les amines pressives, telles que la norépinéphrine.
- Les myorésolutifs, utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris la tubocurarine.
- La warfarine.

#### **Utilisation de IRBESARTAN/HCTZ**

- Prenez IRBESARTAN/HCTZ chaque jour, en respectant scrupuleusement les directives que l'on vous a données.
- On recommande que vous preniez votre dose à peu près à la même heure chaque jour.
- IRBESARTAN/HCTZ peut être pris avec ou sans aliments, mais il faut le prendre de la même manière chaque jour.
- Si IRBESARTAN/HCTZ provoque des troubles digestifs, prenez-le avec de la nourriture ou du lait.

#### **Dose habituelle :**

La posologie est de 1 comprimé une fois par jour.

#### **Surdosage**

Si vous pensez avoir pris un trop grand nombre de comprimés IRBESARTAN/HCTZ, communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

#### **Dose oubliée**

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

#### **Quels sont les effets secondaires possibles de IRBESARTAN/HCTZ**

Le traitement par IRBESARTAN/HCTZ peut s'accompagner d'autres effets secondaires que ceux qui figurent dans cette liste. Si vous éprouvez un effet secondaire qui ne s'y trouve pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles comprennent les manifestations suivantes :

- douleur dans le dos ou les jambes, crampes musculaires, spasmes et douleur, faiblesse, agitation
- étourdissements, sensation de picotement dans les doigts, maux de tête et fatigue
- constipation, diarrhée, nausées, vomissements, diminution de l'appétit, maux d'estomac, gonflement des glandes dans la bouche
- éruptions cutanées, plaques rouges sur la peau
- somnolence, insomnie
- diminution de la libido
- sensation de tête légère
- bourdonnement d'oreilles

Étant donné que IRBESARTAN/HCTZ peut perturber les tests de sang, votre professionnel de la santé

décidera du moment opportun pour les faire et il en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Tension artérielle faible :</b> Étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère. Peuvent se produire lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout.	X		
<b>Œdème :</b> Enflure des mains, des chevilles ou des pieds.		X	
<b>Tachycardie :</b> Fréquence cardiaque rapide.		X	
<b>Diminution ou augmentation des taux de potassium sanguin :</b> Battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général.		X	
<b>Augmentation des taux de créatine phosphokinase :</b> Les analyses de sang peuvent montrer une hausse des taux d'une enzyme (la créatine phosphokinase), indiquant ainsi une détérioration des muscles.			X
<b>Cancer de la peau autre que le mélanome :</b> Masse ou tache colorée qui siège sur la peau pendant quelques semaines et évolue lentement. Les masses cancéreuses sont rouges ou roses et fermes; elles se transforment parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont généralement plates et écailleuses.		X	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Réaction allergique et œdème de Quincke :</b> Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			X
<b>Problèmes rénaux :</b> Changement de la fréquence des urines, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue.		X	
<b>Problèmes hépatiques :</b> Jaunissement de		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.			
<b>Taux de sucre élevé dans le sang :</b> Besoin fréquent d'uriner, soif, faim.	X		
<b>RARE</b>			
<b>Rhabdomyolyse :</b> Douleur musculaire inexpliquée, sensibilité ou faiblesse musculaires, urines brun foncé.		X	
<b>Baisse du taux de globules blancs :</b> Infections, fatigue, fièvre, malaises, douleur, symptômes pseudogrippaux.		X	
<b>Diminution du nombre de plaquettes :</b> Contusions, saignements, fatigue et faiblesse, petites taches punctiformes violettes ou rouges sous la peau.		X	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Détresse respiratoire aiguë</b> (inflammation du tissu pulmonaire ou excès de liquide dans les poumons) : Essoufflement intense ou grande difficulté respiratoire, faiblesse et confusion.			X
<b>Réactions cutanées graves (Syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) :</b> Toute combinaison des manifestations suivantes : éruption cutanée prurigineuse, rougeurs, cloques et desquamation de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs articulaires, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée.			X
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Troubles oculaires :</b> – <b>Myopie</b> : détérioration soudaine de la vue à distance ou vue brouillée. – <b>Glaucome</b> : augmentation de la pression intraoculaire, douleur aux yeux.			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
– <b>Épanchement choroïdien</b> : taches aveugles, douleur aux yeux, vision trouble.			
<b>Anémie</b> : Fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement.		X	
<b>Inflammation du pancréas</b> : douleur abdominale persistante qui s'accroît lors du passage à la position couchée, nausées, vomissements.		X	
<b>Problème cutané</b> : psoriasis, photosensibilité.		X	
<b>Hypoglycémie</b> : transpiration, faiblesse, faim, étourdissements, tremblements, maux de tête.			X

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

#### Déclaration des effets secondaires

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

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation

Conservez les comprimés IRBESARTAN/HCTZ à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Conservez les comprimés hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Pour de plus amples renseignements au sujet de IRBESARTAN/HCTZ :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), en composant le 1-866-236-4076, ou en écrivant à [quality@sanis.com](mailto:quality@sanis.com)

Le présent dépliant a été rédigé par

Sanis Health Inc.  
1 President's Choice Circle  
Brampton, Ontario  
L6Y 5S5

Dernière révision : 02 novembre 2023