

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr APO-IRBESARTAN/HCTZ

comprimés d'irbesartan et d'hydrochlorothiazide

comprimés, 150/12,5 mg, 300/12,5 mg et 300/25 mg, voie orale

USP

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II et diurétique

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de l'homologation initiale :
12 juin 2012

Date de révision :
11 avril 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 281009

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire	2024-04
---	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	15

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	19
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	21
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	21
9.4	Interactions médicament-médicament	21
9.5	Interactions médicament-aliment	31
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	31
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	31
10.1	Mode d'action	31
10.2	Pharmacodynamie	32
10.3	Pharmacocinétique	33
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		37
13	RENSEIGNEMENTSPHARMACEUTIQUES.....	37
14	ESSAIS CLINIQUES.....	38
14.1	Méthodologie et aspects démographiques de l'étude.....	38
14.2	Résultats de l'étude	40
14.3	Études de biodisponibilité comparative	41
16	TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE.....	43
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	53
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS		54

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-IRBESARTAN/HCTZ (comprimés d'irbesartan et d'hydrochlorothiazide) est indiqué :

- dans le traitement de l'hypertension essentielle lorsqu'un traitement d'association est approprié (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#));
- dans le traitement initial de l'hypertension essentielle grave (TAD en position assise ≥ 110 mm Hg), chez les patients pour qui les bienfaits d'une réduction rapide de la tension artérielle surpassent le risque associé à l'amorce d'un traitement d'association (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

1.1 Enfants

Pédiatrie (enfants < 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de comprimés d'irbesartan et d'hydrochlorothiazide n'ont pas été établies chez ces patients; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Populations particulières](#)).

1.2 Personnes âgées

Gériatrie (> 65 ans) : dans le cadre d'études cliniques, on n'a observé aucune différence globale en ce qui a trait à l'innocuité ou à l'efficacité entre les patients de plus de 65 ans et les patients plus jeunes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-IRBESARTAN/HCTZ E est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant; pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- chez les patients présentant une hypersensibilité à d'autres médicaments dérivés des sulfamides, car il contient de l'hydrochlorothiazide;
- chez les patients souffrant d'anurie;
- chez les femmes enceintes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#));
- les femmes qui allaitent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 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 m²) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#), et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#));

- en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), chez les patients présentant une néphropathie diabétique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

L'administration des antagonistes des récepteurs (AT₁) de l'angiotensine (ARA) pendant la grossesse peut comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. En cas de grossesse, on devrait interrompre le plus tôt possible l'administration d'APO-IRBESARTAN/HCTZ (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient.
- L'association à dose fixe n'est pas destinée au traitement initial, sauf en cas d'hypertension grave.
- La dose d'APO-IRBESARTAN/HCTZ doit être établie par l'adaptation des doses individuelles de chacun des composants.
- L'utilisation d'APO-IRBESARTAN/HCTZ n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
- Une adaptation posologique peut s'avérer nécessaire chez les patients sous hémodialyse (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

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

Irbesartan en monothérapie

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

HYPERTENSION GRAVE (TAD en position assise ≥ 110 mm Hg)

Dans le traitement initial de l'hypertension grave, la dose initiale d'APO-IRBESARTAN/HCTZ est d'un comprimé à 150/12,5 mg, une fois par jour (voir [1 INDICATIONS](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Après 2 à 4 semaines de traitement, on peut augmenter la dose jusqu'à un maximum de 300/25 mg une fois par jour. APO-IRBESARTAN/HCTZ n'est pas recommandé comme traitement initial en cas de déplétion volumique intravasculaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

ADAPTATION POSOLOGIQUE CHEZ LES POPULATIONS PARTICULIÈRES

Patients traités par un diurétique

Puisque les patients recevant des diurétiques peuvent présenter une déplétion volumique et donc plus susceptibles de souffrir d'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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Si l'état du patient ne le permet pas, on doit faire preuve de prudence et surveiller la tension artérielle de près. La dose initiale recommandée d'irbesartan est de 75 mg, une fois par jour, chez les patients hypovolémiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)). Par la suite, on peut adapter la dose selon la réponse de chaque patient.

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique de l'irbesartan n'est nécessaire chez la plupart des personnes âgées. Toutefois, en prescrivant le médicament à cette population, il faut prendre les précautions qui s'imposent, puisque les patients âgés pourraient être plus sensibles aux effets du médicament (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#)).

Insuffisance rénale

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

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

Insuffisance hépatique

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

4.4 Administration

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

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

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

Irbesartan

Il n'existe 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 hémodialyse.

Hydrochlorothiazide

Les signes et les symptômes le plus couramment observés sont ceux causés par la déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation attribuable à une diurèse excessive. Si des digitaliques ont également été administrés, l'hypokaliémie risque d'accentuer les arythmies cardiaques.

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

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 - Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 150/12,5 mg, à	Crospovidone, cellulose

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
	300/12,5 mg et à 300/25 mg	microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge euroxide, povidone, phosphate dicalcique anhydre, oxyde de fer jaune et stéarate de magnésium. Les comprimés APO-IRBESARTAN/HCTZ à 300/25 mg contiennent de l'oxyde de fer noir au.

Les comprimés APO-IRBESARTAN/HCTZ (irbesartan et hydrochlorothiazide) à 150/12,5 mg sont de couleur pêche, pelliculés, de forme ovale et biconvexes. Ils portent l'inscription « APO » sur un côté et l'inscription « 150/12,5 » sur l'autre côté.

Les comprimés APO-IRBESARTAN/HCTZ (irbesartan et hydrochlorothiazide) à 300/12,5 mg sont de couleur pêche, pelliculés, de forme ovale et biconvexes. Ils portent l'inscription « APO » sur un côté et l'inscription « 300/12,5 » sur l'autre côté.

Les comprimés APO-IRBESARTAN/HCTZ (irbesartan et hydrochlorothiazide) à 300/25 mg sont de couleur rose, pelliculés, de forme ovale et biconvexes. Ils portent l'inscription « APO » sur un côté et l'inscription « 300/25 » sur l'autre côté.

Les comprimés APO-IRBESARTAN/HCTZ à 150/12,5 mg et à 300/12,5 mg sont offerts en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, alors que les comprimés à 300/25 mg sont offerts en bouteilles de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cancérogénicité et mutagenèse

Cancer de la peau autre que le mélanome

Un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) [carcinoma basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC)] à la suite d'un traitement par l'hydrochlorothiazide a été rapporté dans quelques études épidémiologiques. Le risque peut être plus élevé en cas d'utilisation cumulative accrue (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit](#)). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un des mécanismes menant au CPAM (voir [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE, Cancérogénicité et mutagenèse](#)).

Les patients qui utilisent l'hydrochlorothiazide devraient être informés du risque potentiel de

CPAM. Ils devraient être avisés d'inspecter leur peau régulièrement pour signaler rapidement toute nouvelle lésion suspecte ou tout changement à des lésions existantes à leur professionnel de la santé. Il faut également aviser les patients de limiter leur exposition au soleil, d'éviter l'utilisation d'équipement de bronzage artificiel et d'utiliser une protection adéquate (p. ex. un écran solaire à large spectre avec un FPS d'au moins 30, des vêtements protecteurs et un chapeau) lorsqu'ils sont exposés à la lumière du soleil ou à la lumière UV pour minimiser le risque de cancer de la peau.

Un traitement autre que l'hydrochlorothiazide pourrait être considéré pour les patients qui sont à haut risque de CPAM (p. ex. peau pâle, histoire personnelle ou familiale de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur en cours, etc.) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit](#)).

Appareil cardiovasculaire

Hypotension

On a signalé, à l'occasion, une hypotension symptomatique après l'administration d'irbesartan et, dans certains cas, après la prise de la première dose. L'hypotension surviendra plus vraisemblablement chez des patients qui présentent une déplétion volumique induite par des diurétiques, un régime hyposodé, la dialyse, la diarrhée ou des vomissements. Chez ces patients, on devrait instaurer le traitement sous étroite surveillance médicale en raison du risque de chute de la tension artérielle (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Des considérations de même ordre s'appliquent aux patients atteints d'ischémie cardiaque ou d'une maladie vasculaire cérébrale, car une baisse excessive de la tension artérielle chez ces patients peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Sténose valvulaire

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

Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)

Des données probantes semblent indiquer que l'administration d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), comme APO-IRBESARTAN/HCTZ, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) en concomitance avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation d'APO-IRBESARTAN/HCTZ en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'utilisation d'APO-IRBESARTAN/HCTZ en association avec un IECA est contre-indiquée chez les patients souffrant de néphropathie diabétique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

De plus, l'administration concomitante d'ARA, y compris le composant irbesartan d'APO-IRBESARTAN/HCTZ, et d'autres agents inhibant le SRA, tels que les IECA ou les médicaments à base d'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, puisque ce traitement a été associé à une augmentation de l'incidence 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 cette capacité. Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des vertiges ou une fatigue peuvent parfois survenir pendant le traitement de l'hypertension.

Endocrinologie et métabolisme

Les diurétiques thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydrique ou électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Une détermination périodique des électrolytes sériques pour détecter un éventuel déséquilibre électrolytique doit être effectuée à des intervalles appropriés

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

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

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

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

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

APO-IRBESARTAN/HCTZ peut provoquer une hypoglycémie, surtout chez les patients qui reçoivent un traitement contre le diabète. Par conséquent, la dose de l'antidiabétique (p. ex. répaglinide) ou de l'insuline pourrait devoir être ajustée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

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

Système immunitaire

Réaction d'hypersensibilité

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

Lupus érythémateux disséminé

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

Ophthalmologie

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

L'hydrochlorothiazide est un sulfamide. Les sulfonamides et les dérivés du sulfonamide peuvent causer une réaction idiosyncrasique pouvant entraîner un épanchement choroïdien, un glaucome aigu à angle fermé secondaire et/ou une myopie aiguë transitoire (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit](#)). Les symptômes comprennent une diminution de l'acuité visuelle, une vision trouble ou une douleur oculaire d'apparition subite se manifestant généralement dans les heures ou les semaines suivant le début de la prise du médicament. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vision. Le principal traitement consiste à cesser le le plus rapidement possible. Il est possible qu'un traitement médical ou chirurgical immédiat doive être envisagé si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque du glaucome aigu à angle fermé peuvent comprendre notamment des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Fonction rénale

Azotémie

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

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

Insuffisance rénale

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

L'emploi d'ARA, y compris le composant irbesartan d'APO-IRBESARTAN/HCTZ, ou d'IECA avec des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'emploi d'ARA, y compris le composant irbesartan d'APO-IRBESARTAN/HCTZ, en association avec un IECA est également contre-indiqué chez les patients présentant une néphropathie diabétique en raison du risque d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

Les diurétiques thiazidiques devraient être administrés avec prudence.

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

Respiratoire

Effets toxiques aigus sur l'appareil respiratoire

Des cas graves d'effets toxiques aigus sur l'appareil respiratoire, y compris des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. Un œdème pulmonaire apparaît généralement dans les minutes ou les heures suivant la prise d'hydrochlorothiazide. Les premiers symptômes comprennent une dyspnée, de la fièvre, une détérioration de la fonction pulmonaire et de l'hypotension. Si l'on suspecte la présence d'un SDRA, il convient d'interrompre le traitement par APO-IRBESARTAN/HCTZ et de traiter le patient en fonction de son tableau clinique. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administrée aux patients chez qui l'hydrochlorothiazide ou tout autre diurétique thiazidique a entraîné un SDRA.

Peau

Photosensibilité

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées après l'utilisation de diurétiques

thiazidiques.

Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement avec un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement doit être cessé.

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

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

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

On devrait suivre de près l'état des nourrissons ayant été exposés in utero à un ARA pour déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut porter une attention particulière à la tension artérielle et à la perfusion rénale. Une exsanguinotransfusion peut s'avérer nécessaire pour neutraliser l'hypotension et/ou compenser l'insuffisance rénale. Cependant, l'expérience limitée avec ces procédures n'a pas montré de bienfait clinique significatif. L'irbesartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

Les diurétiques thiazidiques traversent le placenta et sont décelables dans le sang du cordon ombilical. L'utilisation régulière des diurétiques chez les femmes enceintes en bonne santé

n'est pas recommandée et expose la mère et le fœtus à des risques inutiles, dont une jaunisse chez le fœtus ou le nouveau-né, une thrombocytopénie et possiblement d'autres réactions indésirables qui sont survenues chez les adultes. Les diurétiques ne préviennent pas l'apparition de toxémie durant la grossesse, et aucune donnée satisfaisante ne prouve qu'ils soient utiles dans le traitement de cette affection.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si l'irbesartan est excrété dans le lait maternel. Cependant, on a décelé des taux importants de radioactivité dans le lait des rates allaitantes. Les diurétiques thiazidiques, quant à eux, sont excrétés dans le lait maternel. L'administration de doses élevées de diurétiques thiazidiques entraînant une diurèse intense peut inhiber la production de lait.

Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et que le risque d'affecter gravement le nourrisson allaité au sein est possible, le médecin doit décider s'il faut arrêter l'allaitement au sein ou l'administration du médicament, compte tenu de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Les céphalées ont été l'effet indésirable (EI) le plus couramment signalé (11 %), chez \geq 10 % des patients traités par l'association 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 du traitement) ont été les étourdissements (0,7 %) et les céphalées (0,7 %). L'hypotension se manifeste plus vraisemblablement chez des patients qui présentent une déplétion volumique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Hypertension

Lors d'essais cliniques contrôlés par placebo, on a interrompu le traitement en raison d'un EI, observé en clinique ou en laboratoire, chez 3,6 % des patients traités par l'irbesartan et hydrochlorothiazide, par rapport à 6,8 % des patients recevant le placebo.

Les EI, quel qu'en soit le lien avec le médicament, qui se sont manifestés lors des essais cliniques contrôlés par placebo, chez ≥ 1 % des patients ayant reçu l'association irbesartan et hydrochlorothiazide, sont les suivants :

Tableau 2 : effets indésirables, quel qu'en soit le lien avec le médicament, qui se sont manifestés lors des essais cliniques contrôlés par placebo, chez ≥ 1 % des patients ayant reçu l'association irbesartan et hydrochlorothiazide

	Irbesartan/ HCTZ n = 898 (%)	Irbesartan n = 400 (%)	HCTZ n = 380 (%)	Placebo n = 236 (%)
<i>Appareil cardiovasculaire</i>				
Œdème	3,1	1,5	1,6	2,5
Tachycardie	1,2	0,5	0,5	0,4
<i>Peau</i>				
Éruption cutanée	1,2	1,8	3,2	1,7
<i>Appareil gastro-intestinal</i>				
Nausées/vomissements	3,2	1,5	2,4	0,4
Dyspepsie	2,1	0,3	1,6	0,8
Diarrhée	2,1	2,8	1,1	3,4
Douleurs abdominales	1,7	1,5	1,6	0,8
<i>Organisme entier</i>				
Fatigue	6,5	4,0	3,2	3,0
Grippe	2,8	2,0	1,8	1,3
Douleur thoracique	1,8	1,5	1,6	1,3

	Irbesartan/ HCTZ n = 898 (%)	Irbesartan n = 400 (%)	HCTZ n = 380 (%)	Placebo n = 236 (%)
<i>Système immunitaire</i>				
Allergie	1,1	0,5	0,5	0
<i>Appareil locomoteur</i>				
Douleur musculosquelettique	6,5	6,0	9,7	4,7
Crampes musculaires	1,0	0,8	2,1	1,3
<i>Système nerveux</i>				
Céphalée	11,0	9,3	11,6	16,1
Étourdissements	7,6	5,5	4,7	4,2
Étourdissements orthostatiques	1,1	1,0	0,8	0,4
Anxiété/nervosité	1,0	1,0	0,5	1,7
<i>Reins et appareil génito-urinaire</i>				
Mictions anormales	1,9	0,5	2,1	0,8
Infection des voies urinaires	1,6	1,5	2,4	2,5
<i>Appareil respiratoire</i>				
IVRS	5,6	8,3	7,1	5,5
Anomalies des sinus	2,9	4,5	3,2	4,7
Toux	2,2	2,3	2,6	3,0
Pharyngite	2,1	2,3	2,9	1,7
Rhinite	1,9	2,0	1,6	2,5

Hypertension grave

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

Tableau 3 : effets indésirables les plus courants, quel qu'en soit le lien avec le médicament, qui se sont manifestés lors des essais cliniques contrôlés chez ≥ 1 % des patients souffrant d'hypertension grave ayant reçu l'association irbesartan et hydrochlorothiazide

	Nombre (%) de sujets sous irbesartan/HCTZ n = 468	Nombre de sujets sous irbesartan (%) n = 227
Céphalée	19 (4,1)	15 (6,6)
Étourdissements	16 (3,4)	9 (4,0)
Rhinopharyngite	8 (1,7)	10 (4,4)

	Nombre (%) de sujets sous irbesartan/HCTZ n = 468	Nombre de sujets sous irbesartan (%) n = 227
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)
Dysfonction 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 ont été les suivantes dans le groupe sous irbesartan/hydrochlorothiazide et dans le groupe sous irbesartan, respectivement : syncope, 0 %, dans les deux groupes; hypotension, 0,6 % et 0 %; étourdissements, 3,6 % et 4,0 %; céphalées, 4,3 % et 6,6 %; hyperkaliémie, 0,2 % et 0 % et hypokaliémie, 0,6 % et 0,4 %.

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

Irbesartan en monothérapie

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

Organisme entier : frissons, œdème facial, fièvre, œdème des membres supérieurs;

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

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

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

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

Sang : anémie, lymphocytopénie et thrombocytopénie;

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

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

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

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

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

Organes des sens : conjonctivite, otite, otalgie, baisse de l'acuité auditive, altération du goût, troubles de la vision.

Hydrochlorothiazide en monothérapie

Voici d'autres effets indésirables qui ont été signalés pendant le traitement par l'hydrochlorothiazide, avec ou sans lien avec le médicament :

Organisme entier : faiblesse;

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

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

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

Métabolisme : glycosurie, hyperglycémie, hyperuricémie;

Appareil locomoteur : spasmes musculaires;

Système nerveux/psychiatrie : agitation;

Reins : néphrite interstitielle, dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale;

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

Organes des sens : vision trouble transitoire, xanthopsie.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

IRBESARTAN/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. L'élévation de l'azote uréique n'a entraîné l'arrêt du traitement chez aucun patient. On a interrompu le traitement chez un patient présentant une légère élévation des concentrations de créatinine sérique.

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

IRBESARTAN

Créatine kinase : Dans le cadre d'une étude de prolongation menée en mode ouvert, des élévations significatives du taux plasmatique de créatine kinase ont fréquemment été observées chez des patients traités par l'irbesartan (1,6 %).

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

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

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.

Épreuves de la fonction hépatique : lors d'essais contrôlés par placebo, on a noté une élévation d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale des concentrations d'aspartate aminotransférase (AST) et d'alanine-transaminase (ALT) chez 0,1% et 0,2%, respectivement, des patients traités par l'irbesartan, et chez 0,3% et 0,3%, respectivement, de ceux recevant le placebo. Chez les patients traités par l'irbesartan pendant une durée moyenne de > 1 an, l'incidence cumulative des élévations d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale des concentrations d'AST et/ou d'ALT a été de 0,4%.

Neutropénie : une neutropénie (< 1 000 cellules/mm³) a été observée chez 0,3% des patients

traités par l'irbesartan, par rapport à 0,5% de ceux recevant le placebo.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du produit :

Liés à l'association irbesartan et hydrochlorothiazide

Organisme entier : asthénie, syncope;

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique : troubles hépatobiliaires (hépatite aiguë, hépatite cholestatique ou cytolytique), résultats élevés aux épreuves de la fonction hépatique, jaunisse;

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;

Appareil locomoteur : myalgie;

Reins : dysfonctionnement rénal, y compris des cas d'insuffisance rénale chez les patients à risque (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

l'irbesartan seul

Système endocrinien et métabolisme : hypoglycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));

Sang : anémie (des cas confirmés par l'arrêt et la reprise du traitement ont été signalés après la commercialisation du produit), thrombocytopénie (y compris purpura thrombocytopénique);

Appareil locomoteur : des cas de douleurs musculaires, de faiblesse musculaire, de myosite et de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients recevant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Liés à l'hydrochlorothiazide

Oreille/nez/gorge : acouphène;

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

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

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique : pancréatite;

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

Yeux : troubles oculaires (, glaucome aigu à angle fermé secondaire myopie aiguë, épanchement choroïdien; fréquence inconnue), xanthopsie;

Reins : néphrite interstitielle;

Appareil respiratoire : détresse respiratoire (y compris une pneumonie et un œdème pulmonaire), syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));

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

Cancer de la peau autre que le mélanome : certaines études épidémiologiques ont suggéré un risque plus élevé de carcinome spinocellulaire (CSC) et basocellulaire (CBC) avec une utilisation plus prolongée ou intensive d'hydrochlorothiazide. Les résultats d'une méta-analyse et d'un examen systématique menés par Santé Canada semblent indiquer, avec un important degré d'incertitude, que l'utilisation d'hydrochlorothiazide sur plusieurs années (> 3 ans) pourrait entraîner :

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études de cas ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 4 : interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Alcool, barbituriques ou narcotiques	ECS	Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut se produire.	Éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, surtout au début du traitement.
Agents élevant les concentrations sériques de potassium	ECR	Selon les données sur l'utilisation d'autres médicaments ayant des effets sur le système rénine- angiotensine, l'administration d'irbesartan avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des substituts de sel contenant du potassium ou d'autres produits médicinaux contenant du potassium peut entraîner des augmentations parfois graves des concentrations sériques de potassium. De telles associations médicamenteuses requièrent une surveillance étroite des concentrations sériques de potassium. L'administration concomitante d'un diurétique thiazidique peut	

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		atténuer tout effet que pourrait avoir l'irbesartan sur les concentrations sériques de potassium.	
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie induit par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller les taux sériques de potassium.
Antidiabétiques (p. ex. insuline et antihyperglycémian ts oraux) (p. ex. répaglinide)	EC	L'hyperglycémie provoquée par le diurétique thiazidique peut affecter la maîtrise de la glycémie. La déplétion des taux sériques de potassium accroît l'intolérance au glucose. Peut induire une hypoglycémie. L'irbesartan peut inhiber l'OATP1B1. Lors d'une étude clinique, la coadministration d'irbesartan et de répaglinide, 300 mg d'irbesartan une fois par jour pendant 4 jours, puis d'une dose unique de 2 mg de répaglinide, 1 heure après l'irbesartan (en tenant compte de la différence de T _{max} entre les deux médicaments), a	Surveiller la maîtrise de la glycémie, administrer des suppléments de potassium si nécessaire afin de normaliser les taux sériques de potassium. Un ajustement posologique du traitement antidiabétique tel que le répaglinide peut être nécessaire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		augmenté la C _{max} et l'ASC de répaglinide (substrat de l'OATP1B1) de 1,8 fois et 1,3 fois, respectivement.	
Antihypertenseurs Voir aussi : Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser les effets d'autres médicaments hypertenseurs (par ex. la guanéthidine, le méthildopa, les bêtabloquants, les vasodilatateurs, les inhibiteurs des canaux calciques, les diurétiques, inhibiteurs ECA, les BRA et les inhibiteurs directs de la rénine).	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent causer un déséquilibre liquidien ou électrolytique (hypokaliémie, hypotranémie et alcalose hypochlorémique). Il faut effectuer une surveillance à intervalles appropriés des taux sériques d'électrolytes afin de détecter un déséquilibre électrolytique.
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	ECS	L'emploi concomitant de diurétiques thiazidiques peut entraîner une réduction de l'excrétion rénale d'agents cytotoxiques et favoriser leurs effets myélodépresseurs.	Le statut hématologique des patients qui reçoivent cette combinaison doit être suivi de près. Il pourrait être nécessaire d'effectuer un ajustement de la dose des agents cytotoxiques.
Bêtabloquants	ECS	Les effets hyperglycémiantes des bêtabloquants peuvent être exacerbés par les thiazidiques.	
Chélateurs des acides biliaires (p. ex. cholestyramine).	EC	Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans les	Administer le diurétique thiazidique de 2 à 4 heures avant ou 6 heures après le chélateur des acides

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		intestins et empêchent l'absorption gastro-intestinale dans une proportion de 43 à 85 %. L'administration du diurétique thiazidique 4 heures après celle du chélateur des acides biliaires réduit de 30 à 35 % l'absorption de l'hydrochlorothiazide.	biliaires. Conserver une séquence d'administration constante. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique au besoin.
Suppléments de calcium et de vitamine D	ECS	Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion rénale du calcium et augmentent la perte de calcium au niveau des os.	Surveiller les taux de calcium dans le sérum plus particulièrement si le patient prend de fortes doses de suppléments de calcium. Il pourrait être nécessaire d'arrêter la prise de suppléments de calcium ou de vitamine D ou d'en diminuer la dose.
Carbamazépine	ECS	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie clinique importante. L'utilisation concomitante avec un diurétique thiazidique peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller de près les taux sériques de sodium. Employer avec prudence. Si possible, opter pour une autre classe de diurétiques.
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Il peut se produire une intensification de la déplétion en électrolytes, particulièrement une hypokaliémie.	Surveiller les taux sériques de potassium et ajuster la posologie au besoin.
Diazoxide	C	L'effet	

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		hyperglycémiant du diazoxide peut être exacerbé par les thiazidiques.	
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 électrolytiques causés par les diurétiques thiazidiques (p. ex. l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie) augmentent le risque de toxicité de la digoxine, laquelle peut aboutir à des arythmies mortelles.	La prudence est de mise lorsqu'on administre concomitamment de l'hydrochlorothiazide et de la digoxine. Surveiller de près les taux d'électrolytes et de digoxine. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster les doses de digoxine ou de diurétique thiazidique au besoin.
Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène	EC	L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et /ou d'insuffisance rénale modérée ou grave, et n'est généralement pas recommandée pour les autres patients étant donné qu'un tel	Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) .

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale, et d'hyperkaliémie.</p> <p>L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de néphropathie diabétique et n'est généralement pas recommandée pour les autres patients étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.</p>	
Agents modifiant la motilité gastro-intestinale (p. ex. les anticholinergiques comme l'atropine et les agents procinétiques comme le métoclopramide et la dompéridone)	EC, T	Les anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison de la baisse de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les médicaments procinétiques peuvent réduire la	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de diurétique thiazidique.

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	
Antigoutteux (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ECR	L'hyperuricémie causée par les diurétiques thiazidiques peut nuire à la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut causer une augmentation du nombre de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du médicament contre la goutte.
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques réduisent l'élimination du lithium par les reins et ajoutent un risque élevé de toxicité due au lithium.	Il n'est généralement pas recommandé d'utiliser des diurétiques thiazidiques avec du lithium. Si toutefois cela est jugé nécessaire, réduire de 50 % la dose de lithium et surveiller de près les taux de lithium.
		Comme dans le cas des autres médicaments qui éliminent le sodium, la présence d'irbesartan peut réduire l'élimination du lithium. Des augmentations des concentrations sériques de lithium et de la toxicité du lithium ont été	Il faut surveiller de près les taux sériques de lithium si l'on doit administrer de l'irbesartan en même temps que des sels de lithium.

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		signalées après l'utilisation concomitante d'irbesartan et de lithium.	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2)	EC	<p>Chez les patients âgés ou présentant une déplétion volumique (dont ceux qui prennent des diurétiques) ou une altération de la fonction rénale, l'administration concomitante d'un AINS, y compris d'un inhibiteur sélectif de la COX-2, et des BRAs, dont l'irbesartan, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, notamment une éventuelle insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont habituellement réversibles. L'effet antihypertenseur des BRAs, y compris de l'irbesartan, peut être atténué par la prise d'un AINS, y compris d'un inhibiteur sélectif de la COX-2.</p> <p>Chez certains patients, l'administration d'un AINS peut réduire les effets diurétiques,</p>	<p>Surveiller périodiquement la fonction rénale chez les patients recevant de l'irbesartan et des AINS.</p> <p>Lorsqu'on administre simultanément irbesartan et un AINS, on doit surveiller étroitement le patient pour déterminer si l'on obtient l'effet souhaité.</p>

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		natriurétiques et antihypertenseurs des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique et des diurétiques thiazidiques.	
Amines pressives (p. ex. : noradrénaline)	EC	En présence de diurétiques, une diminution de la réponse aux amines pressives est possible, mais cela ne justifie pas d'exclure l'emploi de ces agents.	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS, p. ex. citalopram, escitalopram, sertraline)	T, ECS	L'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller les taux sériques de sodium. À utiliser avec prudence.
Relaxants des muscles squelettiques de la famille du curare (p. ex. tubocurarine)	ECS	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la sensibilité à certains myorelaxants comme les dérivés du curare.	
Topiramate	EC	Hypokaliémie additionnelle. Il est possible que les diurétiques thiazidiques accroissent les taux sériques de topiramate.	Surveiller les taux sériques de potassium et de topiramate. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster la dose de topiramate au besoin.
Warfarine	EC	Lors de l'administration de 300 mg d'irbesartan,	

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		une fois par jour, on n'a noté, à l'état d'équilibre, aucun effet pharmacodynamique sur le temps de prothrombine chez les sujets dont l'état était stabilisé par la warfarine.	

Légende : ECS = étude de cas; ECR = étude de cohorte rétrospective; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

APO-IRBESARTAN/HCTZ (irbesartan et hydrochlorothiazide) allie l'action de l'irbesartan, un antagoniste des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II (ARA), à 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.

L'irbesartan inhibe les effets de vasoconstriction et de sécrétion d'aldostérone de l'angiotensine II, en bloquant de façon sélective et non compétitive sa liaison aux récepteurs AT₁ qui se trouvent dans de nombreux tissus. L'irbesartan n'exerce aucune activité agoniste sur les récepteurs AT₁. Les récepteurs AT₂ se trouvent, eux aussi, dans de nombreux tissus, mais, jusqu'à présent, ils n'ont pas été associés à l'homéostasie cardiovasculaire. L'irbesartan n'a essentiellement aucune affinité pour les récepteurs AT₂.

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

Hydrochlorothiazide

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

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

10.2 Pharmacodynamie

Irbesartan

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

Chez les patients hypertendus, l'inhibition des récepteurs de l'angiotensine II, suivant l'administration prolongée d'irbesartan, 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, les concentrations plasmatiques d'aldostérone ont diminué après l'administration de l'irbesartan. Toutefois, aux

doses recommandées, les concentrations sériques de potassium n'ont pas été modifiées de façon significative.

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

L'effet antihypertenseur de l'irbesartan s'est manifesté après l'administration de la première dose et il était très notable après 1 à 2 semaines, l'effet maximal se produisant dans les 4 à 6 semaines. Lors d'études prolongées, l'effet de l'irbesartan a semblé se maintenir pendant plus d'un an. Des essais contrôlés 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.

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

Hydrochlorothiazide

Après l'administration par voie orale, l'action diurétique s'est manifestée en l'espace de 2 heures et l'effet maximal, en l'espace de 4 heures environ. L'effet diurétique dure entre 6 et 12 heures environ.

Irbesartan et hydrochlorothiazide

Les composants d'irbesartan/hydrochlorothiazide se sont avérés capables d'exercer un effet additif sur la réduction de la tension artérielle. En effet, leur efficacité antihypertensive combinée a été supérieure à leur efficacité individuelle.

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

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 : paramètres pharmacocinétiques de l'irbesartan

Irbesartan	T_{max} (h)	t_½ (h)	Clairance (mL /min)	Volume de distribution (L)
Dose unique moyenne	1,5-2	11-15	Plasmaticque : 157-176 Rénale : 3,0-3,5	53-93

Tableau 6 : paramètres pharmacocinétiques de l'hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide	T_{max} (h)	t_½ (h)	Clairance (mL/min)	Volume de distribution (L/kg)
Dose unique moyenne	1,5-2	5-15	Plasmaticque : 192-343 Rénale principalement (inchangée)	1,5-4,2

Irbesartan

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

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

Absorption

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

Distribution :

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

L'irbesartan se fixe aux protéines plasmaticques à environ 96 %, surtout à l'albumine et à l'acide α 1-glycoprotéinique.

Biotransformation :

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

Élimination

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

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

Hydrochlorothiazide

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

Absorption

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

Distribution :

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

Biotransformation :

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé.

Elimination

L'hydrochlorothiazide est éliminé rapidement par les reins. Une fraction d'au moins 61 % de la dose administrée par voie orale est éliminée à l'état inchangé en l'espace de 24 heures. On a noté que la demi-vie plasmatique est variable, oscillant 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 n'a pas été modifiée de façon significative, mais les valeurs de l'ASC et de la C_{max} étaient environ 20 à 50 % plus élevées que celles notées chez les jeunes.

- **Insuffisance rénale**

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

- **Insuffisance hépatique**

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

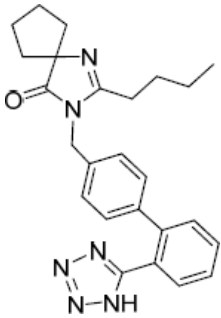

Les comprimés APO-IRBESARTAN/HCTZ peuvent être entreposés à une température se situant entre 15 et 30 °C.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : irbesartan et hydrochlorothiazide

	Irbesartan	Hydrochlorothiazide
Nom chimique	2-butyl-3-[p-(o-1H-tétrazol-5-ylphényl)benzyl]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-one	6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde
Formule moléculaire	C ₂₅ H ₂₈ N ₆ O	C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄ S ₂
Formule développée		
Masse moléculaire	428,53 g/mol	297,74 g/mol
Propriétés physicochimiques	L'irbesartan, poudre cristalline de blanc à blanc cassé, est un composé non polaire ayant un coefficient de partition (octanol/eau) de 10,1 à un pH de 7,4. Il est légèrement soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène et pratiquement insoluble dans l'eau.	L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche, ou presque blanche. Il est légèrement soluble dans l'eau; très soluble dans l'hydroxyde de sodium en solution, dans la <i>n</i> -butylamine et le diméthylformamide; moyennement soluble dans le méthanol; et insoluble dans l'éther, le chloroforme et les acides minéraux dilués.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Méthodologie et aspects démographiques de l'étude

Irbesartan et hydrochlorothiazide

Les effets antihypertenseurs de l'irbesartan-hydrochlorothiazide en comprimés ont été évalués lors de 4 études contrôlées par placebo, d'une durée de 8 à 12 semaines, chez des patients souffrant d'hypertension légère à modérée. Ces essais comptaient 1 914 patients randomisés pour recevoir une association à dose fixe d'irbesartan (37,5 à 300 mg) et d'hydrochlorothiazide (6,25 à 25 mg). Lors d'une étude factorielle, on a comparé toutes les associations avec l'irbesartan (37,5, 100 et 300 mg ou un placebo) et l'hydrochlorothiazide (6,25, 12,5 et 25 mg ou un placebo). Lors d'une autre étude, on a comparé les associations irbesartan/hydrochlorothiazide (75/12,5 mg et 150/12,5 mg) à ces mêmes agents administrés en monothérapie et au placebo. Dans une troisième étude, on a évalué la tension artérielle en ambulatoire après 8 semaines de traitement par l'association irbesartan/hydrochlorothiazide (75/12,5 mg et 150/12,5 mg) ou un placebo. Une autre étude a porté sur les effets de l'ajout de l'irbesartan (75 mg) chez des patients recevant l'hydrochlorothiazide en monothérapie (25 mg) dont la tension artérielle n'était pas maîtrisée.

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

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

L'effet antihypertenseur a été le même chez les hommes et les femmes de même que chez les patients âgés de plus ou de moins de 65 ans. Chez les patients de race noire, l'effet antihypertenseur de l'hydrochlorothiazide a été plus marqué que chez les patients de race blanche, alors que celui de l'irbesartan a été moins important. La réponse globale à l'association était similaire chez les patients noirs et chez les patients non noirs.

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 ≥ 110 mm Hg, confirmée par 2 mesures prises à différentes occasions, en l'absence de traitement antihypertenseur). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide (150/12,5 mg) ou l'irbesartan (150 mg), une fois par jour. On a suivi ces patients afin d'évaluer la réponse de la tension artérielle. Après une semaine, la dose initiale de l'association irbesartan/hydrochlorothiazide a été augmentée à 300/25 mg et celle de l'irbesartan, à 300 mg. Le critère d'évaluation principal était une comparaison, à 5 semaines, du pourcentage de patients ayant atteint une TAD en position assise < 90 mm Hg au creux. Un critère d'évaluation additionnel à l'appui reposait sur la comparaison, dans chaque groupe de traitement, de la proportion de patients dont la tension artérielle était maîtrisée, définie par l'atteinte simultanée d'une TAD en position assise < 90 mm Hg et d'une TAS < 140 mm Hg.

Données démographiques et méthodologie de l'étude

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

Tableau 7 : Résumé des données démographiques de l'étude clinique sur l'association irbesartan/hydrochlorothiazide menée chez des sujets souffrant d'hypertension grave

N ^o de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen, ans (tranche)	Sexe
CV131 1 76	Étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, menée en groupes parallèles, contrôlée par traitement actif, 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,	697 Irbesartan : 229 Irbesartan/ HCTZ : 468	52,5 (23,0-83,0)	Hommes 57,5 % Femmes 42,5 %

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen, ans (tranche)	Sexe
		respectivement			

14.2 Résultats de l'étude

Un résumé des résultats de l'étude est présenté au tableau 7.

Après 5 semaines de traitement, la TAD et la TAS moyennes en position assise étaient inférieures de 4,7 mmHg ($p \leq 0,0001$) et de 9,7 mmHg ($p < 0,0001$) dans le groupe sous irbesartan/hydrochlorothiazide, comparativement à celles du groupe sous irbesartan. Les réductions moyennes de la TAD et de la TAS en position assise, mesurées au creux, par rapport aux valeurs initiales, ont été, respectivement, de 24,0 mmHg et de 30,8 mmHg, chez les patients sous irbesartan/hydrochlorothiazide, et de 19,3 mmHg et de 21,1 mmHg, chez ceux sous irbesartan. Un pourcentage plus élevé de patients sous irbesartan/hydrochlorothiazide ont atteint une TAD < 90 mmHg (47,2 % sous irbesartan/hydrochlorothiazide, 33,2 % sous irbesartan; $p = 0,0005$) et ont obtenu la maîtrise simultanée de la TAS (< 140 mmHg) et de la TAD (< 90 mmHg) en position assise (34,6 % par rapport à 19,2 %; $p < 0,0001$). Des résultats similaires ont été observés lorsque les patients étaient regroupés selon le sexe, la race ou l'âge (< 65 ans, ≥ 65 ans). Chez les patients sous irbesartan/hydrochlorothiazide, les pourcentages des sujets présentant chaque semaine de la période à double insu, une maîtrise de la TAD en position assise et une maîtrise simultanée de la TAD et de la TAS en position assise, ont été constamment plus élevés et plus importants de façon significative sur le plan statistique, comparativement aux patients sous irbesartan.

Tableau 8 : résultats à la 5^e semaine de l'étude clinique sur l'association irbesartan/hydrochlorothiazide, menée chez des sujets souffrant d'hypertension grave

Critères d'évaluation	Irbesartan/HCTZ Dose de 150/12,5 mg augmentée à 300/25 mg	Irbesartan Dose de 150 mg augmentée à 300 mg	Valeur p
Critère d'évaluation principal : Pourcentage de sujets, dans chaque groupe de traitement, dont la TAD en position assise a été maîtrisée (< 90 mmHg)	47,2 %	33,2 %	0,0005
Autres critères d'évaluation :			
▪ Pourcentage de sujets dont la TA a été maîtrisée (atteinte simultanée d'une TAD et d'une	34,6 %	19,2 %	$< 0,0001$

Critères d'évaluation	Irbesartan/HCTZ Dose de 150/12,5 mg augmentée à 300/25 mg	Irbesartan Dose de 150 mg augmentée à 300 mg	Valeur p
TAS en position assise < 90 mm Hg et < 140 mm Hg, respectivement)			
▪ Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales, mesurées au creux			
TAD en position assise	-24,0	-19,3	< 0,0001
TAS en position assise	-30,8	-21,1	< 0,0001

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu et avec permutation, a été menée auprès d'hommes volontaires en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de l'irbesartan et de l'hydrochlorothiazide ont été mesurés après l'administration d'une seule dose orale (1 comprimé de 300/25 mg) d'APO-IRBESARTAN/HCTZ (irbesartan et hydrochlorothiazide) et comparés à ceux des comprimés d'Avalide^{MD} (irbesartan et hydrochlorothiazide) chez 19 volontaires. Les résultats des paramètres mesurés sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative (irbesartan) (Une seule dose d'irbesartan à 300 mg et d'hydrochlorothiazide à 25 mg : 1 comprimé à 300/25 mg) À partir des données d'observation/sujets à jeun non corrigées en fonction de la puissance				
Moyenne géométrique # Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	APO-IRBESARTAN/HCTZ (Apotex Inc.) (Canada)	Avalide ^{MD} en comprimés (Sanofi Aventis Canada Inc.) (Canada) [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) #	Intervalle de confiance à 90 % (%) #
ASC _t (ng•h/mL)	19 941,6 21 001,4 (31)	18 253,9 19 162,0 (29)	109,2	100,0-119,4
ASC _{inf} (ng•h/mL)	20 454,2 21 515,9 (31)	18 617,6 19 518,4 (29)	109,9	100,8 à 119,8
C _{max} (ng/mL)	3 511,9 3 710,5 (30)	3 086,6 3 222,7 (27)	113,8	104,4-124,0

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative (irbesartan) (Une seule dose d'irbesartan à 300 mg et d'hydrochlorothiazide à 25 mg : 1 comprimé à 300/25 mg) À partir des données d'observation/sujets à jeun non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique # Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	APO-IRBESARTAN/HCTZ (Apotex Inc.) (Canada)	Avalide ^{MD} en comprimés (Sanofi Aventis Canada Inc.) (Canada) [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) #	Intervalle de confiance à 90 % (%) #
T _{max} [§] (h)	2,44 (43)	2,00 (55)		
T _{1/2} [§] (h)	9,08 (38)	8,36 (31)		
[§] Moyennes arithmétiques seulement (CV en %). [#] Estimation par la méthode des moindres carrés. [†] Fabriqués par Sanofi Aventis Canada Inc. et distribués par Bristol-Myers Squibb Canada, les comprimés Avalide ^{MD} ont été achetés au Canada.				

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative (hydrochlorothiazide) (Une seule dose d'irbesartan à 300 mg et d'hydrochlorothiazide à 25 mg : 1 comprimé à 300/25 mg) À partir des données d'observation/sujets à jeun non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique # Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	APO-IRBESARTAN/HCTZ (Apotex Inc.) (Canada)	Avalide ^{MD} en comprimés (Sanofi Aventis Canada Inc.) (Canada) [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) #	Intervalle de confiance à 90 % (%) #
ASC _t (ng•h/mL)	1 076,08 1 094,76 (19)	1 049,48 1 098,66 (28)	102,5	91,4-115,1
ASC _{inf} (ng•h/mL)	1 120,23 1 139,25 (19)	1 092,60 1 141,70 (28)	102,5	91,8-114,5
C _{max} (ng/mL)	147,13 151,73 (25)	143,88 156,75 (41)	102,3	90,1-116,1
T _{max} [§] (h)	2,18 (38)	2,33 (43)		
T _{1/2} [§] (h)	9,29 (10)	9,18 (8)		
[§] Moyennes arithmétiques seulement (CV en %). [#] Estimation par la méthode des moindres carrés. Canada and was purchased in Canada.				

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative (hydrochlorothiazide) (Une seule dose d'irbesartan à 300 mg et d'hydrochlorothiazide à 25 mg : 1 comprimé à 300/25 mg) À partir des données d'observation/sujets à jeun non corrigées en fonction de la puissance				
Moyenne géométrique # Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	APO- IRBESARTAN/HCTZ (Apotex Inc.) (Canada)	Avalide ^{MD} en comprimés (Sanofi Aventis Canada Inc.) (Canada) [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) #	Intervalle de confiance à 90 % (%) #
[†] Fabriqués par Sanofi Aventis Canada Inc. et distribués par Bristol-Myers Squibb Canada, les comprimés Avalide [®] ont été achetés au Canada.				

16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

Toxicité aiguë

Irbesartan

Tableau 9 : toxicité aiguë de l'irbesartan

Espèce	Sexe (N)	Voie d'administra tion	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	M (5) F (5)	orale	> 2 000
Rat	M (5) F (5)	orale	> 2 000
Souris	M (5) F (5)	intraveineuse	> 50
Rat	M (5) F (5)	intraveineuse	> 50
Souris	M (5) F (5)	intrapéritonéa le	200-2 000
Rat	M (5) F (5)	intrapéritonéa le	200-2 000

Après l'administration d'une seule dose, la toxicité a été légère, sans qu'aucun organe cible n'ait été touché. On n'a noté que très peu d'effets toxiques, caractérisés par une pilo-érection ou la somnolence, lors de l'administration de 2 000 mg/kg par voie orale, de 200 mg/kg par voie intrapéritonéale et de 50 mg/kg par voie intraveineuse. Les études de toxicité aiguë sur l'administration de l'irbesartan par voie orale, menées chez des rats et des souris, ont indiqué

que les doses létales étaient supérieures à 2 000 mg/kg, donc qu'elles étaient environ 25 à 50 fois supérieures à la dose maximale administrée chez l'humain (300 mg) sur une base de calcul en mg/m².

Irbesartan/hydrochlorothiazide

Tableau 10 : toxicité aiguë de l'association irbesartan/hydrochlorothiazide

Espèce	Sexe (N)	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)		
			Irbesartan	HCTZ	Irbesartan /HCTZ
Souris	M (5) F (5)	orale	> 2 000	> 4000	> 2 000/4 000
Rat	M (5)	orale	> 3 000	> 500	> 3 000/500

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

Toxicité subaiguë et chronique

Irbesartan

Tableau 11 : toxicité subaiguë et chronique de l'irbesartan

Espèce/souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Effets
TOXICITÉ SUBAIGUË					
Rat	M (10) F (10)	0, 30, 70, 150	orale	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> L'irbesartan n'a induit qu'une légère diminution des taux d'hémoglobine (à 150 mg/kg) et une légère élévation de la glycémie (≥ 30 mg/kg) et des taux d'urée (≥ 70 mg/kg), de créatinine et de potassium (à 150 mg/kg), ainsi qu'une légère diminution des concentrations et de l'excrétion urinaires de Na⁺ et de Cl⁻ (≥ 30 mg/kg).
Rat	M (10) F (10)	0, 0,8, 2, 5	intraveineuse	16 jours	<ul style="list-style-type: none"> Très légère élévation des taux plasmatiques de Na⁺ et de Cl⁻ ($\geq 0,8$ mg/kg/jour chez les mâles). Très légère élévation des taux plasmatiques de K⁺ et des taux d'AST, et une légère diminution du poids relatif des reins à des doses de 5 mg/kg/jour chez les mâles.
Singe	M (3) F (3)	0, 10, 30, 90	orale	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> Hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, liée à la dose (à partir de 30 mg/kg/jour).
Singe	M (3) F (3)	0, 250, 500, 1 000	orale	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> À des doses ≥ 250 mg/kg/jour, des modifications ont été observées au niveau des reins (hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire), du cœur (fibrose myocardique) et des paramètres érythrocytaires (légère anémie). À 500 mg/kg/jour, on a constaté une augmentation de la numération fibrinogène et de neutrophiles et, à 1 000 mg/kg/jour, on a également noté une détérioration de l'état de santé.

Espèce/ souche	Sexe (n/ dose)	Dose (mg/kg /jour)	Voie d' administration	Durée	Effets
					<ul style="list-style-type: none"> Un animal ayant reçu une dose de 250 mg/kg/jour a présenté les lésions cardiaques les plus graves et les modifications de l'ECG les plus marquées les 1^{er} et 29^e jours. Toutefois, on ne peut exclure le fait que ces lésions étaient déjà présentes. plaquettaire, une augmentation des taux de
Singe	M (3) F (3)	0, 0,8, 2, 5	intraveineuse	2 semaines	<ul style="list-style-type: none"> L'irbesartan a entraîné une légère hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire chez 2/3 des femelles recevant 5 mg/kg/jour. Un animal ayant reçu une dose élevée a présenté une hypertrophie cardiaque marquée avec des modifications notables de l'ECG, les 1^{er} et 10^e jours, ce qui permet de supposer la présence d'une lésion préexistante.
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]	0, 10, 30, 90	orale	26 semaines	<ul style="list-style-type: none"> Légère diminution du gain de poids chez les mâles recevant une dose de 90 mg/kg/jour (de -6 à -8 %). Certains des changements notés pourraient être d'origine pharmacologique, mais aucun d'entre eux n'a de signification toxicologique claire. On considère que la dose de 30 mg/kg/jour est celle qui ne semble entraîner aucun effet indésirable observable.

Espèce/souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Effets
	M (5)-F (5) [étude de toxicocinétique]				
TOXICITÉ CHRONIQUE					
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, 250, 500, 1000	orale	26 semaines	Légère diminution du gain de poids sans aucune possibilité de renverser l'effet, quelle que soit la dose. Modification des paramètres hématologiques et des paramètres de la biochimie du sang démontrant un effet sur les globules rouges et sur la fonction rénale, vraisemblablement associé à l'activité pharmacologique de l'irbesartan et qui est réversible. L'hyperplasie et l'hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire chez les mâles (≥ 250 mg/kg/jour) et chez les femelles (≥ 500 mg/kg/jour) ont été partiellement réversibles.
Singe	M (5)-F (5) [étude principale] M (3)-	0, 10, 30, 90	orale	6 mois	<ul style="list-style-type: none"> L'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, associée à la dose, chez tous les animaux traités, a été partiellement réversible à la fin du traitement.

Espèce/ souche	Sexe (n/ dose)	Dose (mg/kg /jour)	Voie d' administration	Durée	Effets
	F (3) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et les groupes recevant des doses élevées]				<ul style="list-style-type: none"> 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.
Singe	M (5) F (5)	0, 20, 100, 500	orale	52 semaines	<ul style="list-style-type: none"> L'irbesartan a été bien toléré; on a considéré que la plupart des changements observés étaient dus à l'activité pharmacologique du médicament. Diminution de la tension artérielle, liée à la dose, à des doses ≥ 20 mg/kg/jour, associée à une nécrose du bout de la queue, vraisemblablement due à une diminution du débit sanguin à des doses de 500 mg/kg/jour. Hyperplasie et hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire, liées à la dose chez tous les animaux traités, avec des modifications rénales dégénératives à des doses de 500 mg/kg/jour. Légère diminution du gain de poids et des paramètres érythrocytaires à des doses ≥ 100 mg/kg/jour.

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

Toxicité subaiguë et chronique (suite)

Irbesartan/hydrochlorothiazide

Tableau 12 : toxicité subaiguë et chronique de l'association irbesartan/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"> • L'exposition à l'HCTZ était plus marquée lorsque cet agent était administré en association avec l'irbesartan, que lorsqu'il était administré seul. • Réduction légère et modérée du gain de poids chez les femelles et les mâles, respectivement, recevant une dose élevée (90/90 mg/kg). • Légères diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des érythrocytes chez les femelles ayant reçu la dose élevée du traitement d'association (90/90). • Lors de l'administration de la dose élevée du traitement d'association, on a noté de légères élévations de l'azote uréique et de la phosphatase alcaline (mâles); de légères diminutions des concentrations sériques de potassium et de calcium (12^e semaine); et des diminutions légères à modérées des taux sériques de cholestérol et de triglycérides. • Lors de l'administration de la faible dose du traitement d'association, on a noté de légères diminutions des taux sériques de cholestérol, de triglycérides et de potassium. • Légères élévations du pH de l'urine; concentrations nettement plus faibles des protéines urinaires chez le groupe recevant la dose élevée du traitement d'association. • Baisse du poids du cœur chez les mâles et les femelles recevant des doses de

Espèce/souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Effets
					<p>10/10, 99/90 et 90/0.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baisse du poids du foie, chez les mâles. • Hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires. • Débit urinaire accru. • Élévation du poids des reins, chez les femelles. • À la nécropsie, on a noté, chez tous les groupes traités, une décoloration des glandes de l'estomac, liée à une nécrose de coagulation en foyer ou à une ulcération de la muqueuse, l'incidence étant légèrement plus élevée chez les rats ayant reçu la dose élevée du traitement d'association.
Singe	M (20) F (20)	0*/0**, 10/10, 90/90 0/90, 90/0	orale	6 mois	<ul style="list-style-type: none"> • L'exposition à l'HCTZ était d'environ 60 % supérieure lorsque cet agent était administré en association avec l'irbesartan que lorsqu'il était administré seul. • Légère réduction du gain de poids chez les mâles recevant la dose élevée du traitement d'association (90/90). • Réduction légère à modérée des concentrations moyennes d'hémoglobine, d'hématocrite et d'érythrocytes dans le groupe recevant la dose élevée du traitement d'association (90/90). • Élévations modérées de l'azote uréique; élévations légères à modérées de la créatinine; diminutions légères à modérées des concentrations moyennes de sodium, de potassium et de chlorure. • Hypertrophie ou hyperplasie légère à modérée de l'appareil juxtaglomérulaire (chez tous les animaux recevant l'irbesartan en monothérapie ou en association).

* Irbesartan

** Hydrochlorothiazide

Reproduction et tératologie

Irbesartan

Les études menées chez des rats mâles et femelles ont montré que la fertilité et la reproduction n'ont pas été altérées, 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 embryonnaires ou de fœtus vivants. L'irbesartan n'a pas eu d'effet sur la survie, le développement ou la reproduction des rejetons, sauf pour ce qui est d'une légère diminution du gain pondéral au cours de la lactation, qui a été réversible après le sevrage.

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

Irbesartan et hydrochlorothiazide

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

Cancérogénicité et mutagenèse

Irbesartan

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

L'irbesartan n'a exercé aucun effet mutagène lors d'une batterie de tests *in vitro* (épreuve du

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

Irbesartan et hydrochlorothiazide

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

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

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

Hydrochlorothiazide

D'après les données expérimentales disponibles, les signes de l'activité cancérogène de l'hydrochlorothiazide se sont révélés incohérents chez les rats et les souris. En effet, on a observé des données probantes contradictoires liées à des cas d'adénome hépatique chez les souris mâles à la dose la plus élevée. De plus, des cas de phéochromocytome surrénalien ont été signalés lors d'une étude chez le rat, mais pas dans une autre. Les données actuelles sont inadéquates pour tirer des conclusions claires vis-à-vis l'effet carcinogénique de l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

Le potentiel mutagène du médicament a été évalué dans le cadre d'une série de tests *in vitro* et *in vivo*. Certains résultats positifs ont été obtenus lors des tests *in vitro*. Cependant, toutes les études *in vivo* ont obtenu des résultats négatifs.

L'hydrochlorothiazide a favorisé la formation de dimères de pyrimidine induite par les rayons UVA *in vitro* et dans la peau des souris après un traitement oral. On a donc conclu que même s'il n'existe pas de potentiel mutagène pertinent *in vivo*, l'hydrochlorothiazide pourrait accroître les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme photosensibilisant pourrait être associé à un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. AVALIDE^{MD} (en comprimés de 150/12,5 mg et 300/12,5 mg), numéro de contrôle 265405. Monographie de produit, Sanofi-Aventis Canada Inc., 30 janvier 2023.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Pr APO-IRBESARTAN/HCTZ

Comprimés d'irbesartan et d'hydrochlorothiazide

Veuillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre **APO-IRBESARTAN/HCTZ** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Informez votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-IRBESARTAN/HCTZ**.

Mises en garde et précautions importantes

APO-IRBESARTAN/HCTZ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. La prise d'APO-IRBESARTAN/HCTZ pendant la grossesse peut porter atteinte à votre bébé ou même entraîner sa mort. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez APO-IRBESARTAN/HCTZ, arrêtez le traitement par ce médicament et communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible.

Pourquoi APO-IRBESARTAN/HCTZ est-il utilisé?

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

Comment APO-IRBESARTAN/HCTZ agit-il?

APO-IRBESARTAN/HCTZ est une association de deux médicaments, l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide :

- L'irbesartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Il abaisse la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique ou « pilule qui élimine l'eau ». Il augmente la quantité d'urine et aide à réduire la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, il aide à la maîtriser. Il est donc important de continuer à prendre APO-IRBESARTAN/HCTZ régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Quels sont les ingrédients d'APO-IRBESARTAN/HCTZ?

Ingrédients médicinaux : Irbesartan et hydrochlorothiazide

Ingrédients non médicinaux : Crospovidone, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge euroxide, povidone, phosphate dicalcique anhydre, oxyde de fer jaune et stéarate de magnésium. Les comprimés

APO-IRBESARTAN/HCTZ à 300/25 mg contiennent de l'oxyde de fer noir au.

APO-IRBESARTAN/HCTZ est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Les comprimés sont offerts en trois teneurs :

irbesartan/hydrochlorothiazide, 150 mg/12,5 mg

irbesartan/hydrochlorothiazide, 300 mg/12,5 mg

irbesartan/hydrochlorothiazide, 300 mg/25 mg

Ne prenez pas APO-IRBESARTAN/HCTZ si :

- vous êtes allergique à l'irbesartan ou à tout ingrédient non médicinal de la préparation;
- vous êtes allergique à tout dérivé des sulfonamides. La plupart de ces médicaments ont un ingrédient actif dont le nom se termine en « -MIDE »;
- vous avez eu une réaction allergique (œdème de Quincke) à tout ARA (tout médicament de la même classe que l'irbesartan). Cette réaction se manifeste par l'enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou par une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Si cela vous est arrivé, informez-en votre professionnel de la santé;
- vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- vous souffrez de diabète ou d'une maladie rénale et prenez déjà :
 - un médicament contre l'hypertension qui contient de l'aliskirène (comme RASILEZ^{MD});
 - ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA); on reconnaît les inhibiteurs de l'ECA au nom de leur ingrédient médicinal, qui finit par « -PRIL »;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. La prise d'APO-IRBESARTAN/HCTZ pendant la grossesse peut porter atteinte à votre enfant et même entraîner sa mort;
- vous allaitez; APO-IRBESARTAN/HCTZ passe dans le lait maternel;

L'utilisation d'APO-IRBESARTAN/HCTZ n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-IRBESARTAN/HCTZ, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment 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 (IECA);
- êtes allergique à la pénicilline;
- souffrez du rétrécissement d'une artère ou d'une valve cardiaque;
- avez eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral;
- souffrez d'insuffisance cardiaque;
- avez une maladie du foie ou des reins;
- souffrez de diabète; APO-IRBESARTAN/HCTZ peut provoquer une hypoglycémie (taux de sucre trop bas);

- êtes atteint de la goutte, ou du lupus érythémateux;
- souffrez ou avez déjà souffert de psoriasis;
- êtes actuellement sous dialyse;
- êtes déshydraté ou avez eu des vomissements, une diarrhée ou une sudation graves;
- prenez un substitut de sel contenant du potassium, un supplément de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type de médicament qui augmente le volume des urines et qui aide votre corps à garder le potassium);
- suivez un régime alimentaire faible en sel;
- prenez un médicament renfermant de l'aliskirène, comme le RASILEZ[®], afin d'abaisser la tension artérielle élevée; l'emploi concomitant avec APO-IRBESARTAN/HCTZ n'est pas recommandé;
- prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA); l'emploi concomitant avec APO-IRBESARTAN/HCTZ n'est pas recommandé;
- prenez un médicament qui contient du lithium; l'emploi concomitant avec APO-IRBESARTAN/HCTZ n'est pas recommandé;
- avez eu un cancer de la peau ou avez des antécédents familiaux de cancer de la peau;
- avez un plus grand risque de développer un cancer de la peau parce que vous avez une peau pâle, votre peau brûle facilement au soleil ou vous prenez des médicaments qui empêchent le bon fonctionnement de votre système immunitaire.
- avez déjà eu des problèmes respiratoires ou pulmonaires (y compris une inflammation ou la présence de liquide dans les poumons) après avoir pris de l'hydrochlorothiazide ou certains diurétiques (pilules favorisant l'élimination de l'eau). Si vous constatez l'apparition d'un essoufflement important ou que vous avez de la difficulté à respirer après avoir pris APO-IRBESARTAN/HCTZ, cessez de prendre ce médicament et consultez immédiatement un médecin.

Autres mises en garde à connaître :

Risque de cancer de la peau :

- APO-IRBESARTAN/HCTZ renferme de l'hydrochlorothiazide. Le traitement par l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter le risque de cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus élevé si vous prenez APO-IRBESARTAN/HCTZ depuis de nombreuses années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée.
- Pendant que vous prenez APO-IRBESARTAN/HCTZ, faites ce qui suit :
 - Inspectez régulièrement votre peau pour déceler toute nouvelle lésion. Inspectez les zones qui sont le plus exposées au soleil comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le torse et le dos.
 - Vous pouvez devenir sensible au soleil.
 - Limitez votre exposition au soleil et au bronzage artificiel. Utilisez toujours un écran solaire (FPS 30 ou plus) et portez des vêtements protecteurs quand vous allez à l'extérieur.

Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV, ou en cas d'apparition d'une lésion cutanée inattendue (comme une bosse,

une tache, une excroissance ou une croûte) pendant votre traitement.

Troubles oculaires soudains :

- APO-IRBESARTAN/HCTZ renferme de l'hydrochlorothiazide. Le traitement par hydrochlorothiazide peut augmenter le risque de développer des problèmes aux yeux.
- **Myopie** : myopie ou vision trouble d'apparition soudaine.
- **Glaucome** : hausse de la pression dans vos yeux, douleur aux yeux. S'il n'est pas traité, le glaucome peut conduire à la cécité permanente.
- **Épanchement choroïdien** : accumulation anormale de liquide dans votre oeil pouvant entraîner des changements de vision

Si votre vision change, arrêtez de prendre APO-IRBESARTAN/HCTZ et consultez immédiatement un médecin. Ces troubles oculaires sont liés à APO-IRBESARTAN/HCTZ et peuvent se manifester dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement par ce médicament.

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous présentez des problèmes oculaires pendant que vous prenez APO-IRBESARTAN/HCTZ.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale et une anesthésie générale (même au cabinet du dentiste), dites au médecin ou au dentiste que vous prenez APO-IRBESARTAN/HCTZ, car il peut y avoir une chute soudaine de la tension artérielle associée à l'anesthésie générale.

Réactions allergiques : Des réactions d'hypersensibilité (enflure des tissus sous la peau, qui touche parfois le visage et la gorge, urticaire et réactions allergiques graves) ont été signalées. Cessez de prendre APO-IRBESARTAN/HCTZ et obtenez immédiatement de l'aide médicale si vous présentez des symptômes d'une réaction allergique.

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-IRBESARTAN/HCTZ :

- L'hormone adrénocorticotrope (ACTH) employée pour traiter le syndrome de West;
- L'alcool, les barbituriques (somnifères) et les narcotiques (médicaments forts contre la douleur). Ils peuvent causer une baisse de la tension artérielle et des étourdissements lorsque vous passez de la position allongée ou assise à la position debout;
- L'amphotéricine B, un médicament antifongique;

- Les médicaments contre le cancer, notamment le cyclophosphamide et le méthotrexate;
- Les antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), notamment le citalopram, l'escitalopram et la sertraline;
- Les médicaments employés pour traiter le diabète, notamment l'insuline et les médicaments oraux, tels que le répaglinide;
- Les bêtabloquants (médicaments pour le cœur);
- Les résines fixatrices d'acides biliaires utilisées pour réduire le cholestérol;
- Les antihypertenseurs, dont les diurétiques, les produits renfermant de l'aliskirène (p. ex. RASILEZ®), ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
- Les suppléments de calcium ou de vitamine D;
- Les corticostéroïdes utilisés pour traiter les douleurs et l'enflure articulaires ainsi que d'autres problèmes;
- La digoxine, un médicament pour le cœur;
- Les médicaments qui ralentissent ou accélèrent le péristaltisme intestinal, notamment l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone;
- Les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, notamment la carbamazépine et le topiramate;
- Les médicaments contre la goutte, notamment l'allopurinol et le probénécide;
- Les médicaments hyperglycémisants, comme le diazoxide;
- Le lithium, utilisé pour traiter la maladie bipolaire;
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour réduire la douleur et l'enflure, notamment l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib;
- Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments de potassium et les substituts du sel contenant du potassium;
- Les amines vasopressives telles que la norépinéphrine;
- Les myorelaxants utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris le tubocurare;
- La warfarine.

Comment prendre APO-IRBESARTAN/HCTZ?

- Prenez APO-IRBESARTAN/HCTZ exactement comme on vous l'a prescrit.
- Il est préférable de prendre votre dose à peu près à la même heure chaque jour.
- APO-IRBESARTAN/HCTZ peut être pris avec ou sans aliments, mais toujours de la même façon chaque jour.
- Si APO-IRBESARTAN/HCTZ provoque des troubles digestifs, prenez-le avec de la nourriture ou du lait.

Dose habituelle chez l'adulte :

1 comprimé une fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-IRBESARTAN/HCTZ, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des

urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-IRBESARTAN/HCTZ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-IRBESARTAN/HCTZ. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Parmi les effets indésirables possibles, citons les suivants :

- Douleur au dos, douleur aux pieds, crampes musculaires, spasmes et douleur, faiblesse, agitation;
- Étourdissements, picotements aux doigts, maux de tête et fatigue;
- Constipation, diarrhée, nausées, vomissements, diminution de l'appétit, maux d'estomac, gonflement des glandes dans la bouche;
- Éruptions cutanées, taches rouges sur la peau;
- Somnolence, insomnie;
- Baisse de la libido;
- Sensation de tête légère;
- Bourdonnements dans les oreilles.

APO-IRBESARTAN/HCTZ peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des analyses sanguines et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Faible tension artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère. Peut se produire lorsque vous passez de la position allongée ou assise à la position debout.	X		
Œdème : enflure des mains, des			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
chevilles ou des pieds.		X	
Tachycardie : battements cardiaques rapides.		X	
Baisse ou augmentation du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire, malaise général		X	
Augmentation du taux de créatine kinase : des analyses sanguines peuvent révéler une augmentation du taux d'une enzyme mesurant les atteintes musculaires (créatine kinase)			X
Cancer de la peau autre que le mélanome : masse ou plaque de couleur anormale sur la peau qui persiste après quelques semaines et change lentement. Les masses cancéreuses sont rouges ou roses et fermes, et se transforment parfois en ulcères. Les plaques cancéreuses sont habituellement plates et écailleuses		X	
PEU FRÉQUENT			
Réaction allergique et œdème de Quincke : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			X
Troubles rénaux : changement de la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue.		X	
Problèmes de foie : jaunissement			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
de la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		X	
Hausse du taux de sucre dans le sang : mictions fréquentes, soif et faim	X		
RARE			
Rhabdomyolyse : douleur musculaire inexplicée, sensibilité ou faiblesse musculaire, urines brun foncé.		X	
Diminution du nombre de globules blancs dans le sang : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleur et symptômes pseudo-grippaux		X	
Diminution des plaquettes : ecchymoses, saignements, fatigue, faiblesse, petits points violets ou rouges sous la peau.		X	
TRÈS RARE			
Détresse respiratoire aiguë (inflammation du tissu pulmonaire ou excès de liquide dans les poumons) : essoufflement important, difficulté à respirer, fièvre, faiblesse, confusion			X
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens- Johnson, syndrome de Lyell) : toute combinaison de démangeaisons cutanées, de rougeurs, de cloques et de desquamation de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
organes génitaux, accompagnée de fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou douleurs articulaires, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Troubles oculaires : - Myopie : détérioration soudaine de la vision à distance ou vision trouble - Glaucome : hausse de la pression interne dans vos yeux, yeux douloureux - Épanchement choroïdien : taches aveugles, douleur aux yeux, vision trouble			X
Anémie (diminution du nombre de globules rouges dans le sang) : fatigue, manque d'énergie, faiblesse, essoufflement		X	
Inflammation du pancréas : douleur abdominale persistante qui s'aggrave en position couchée, nausées, vomissements		X	
Problèmes cutanés : psoriasis, sensibilité accrue de la peau au soleil.		X	
Faible taux de sucre dans le sang : transpiration, faiblesse, faim, étourdissements, tremblements, maux de tête.			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant 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 d'être associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 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 APO-IRBESARTAN/HCTZ à la température ambiante (15 à 30 °C).
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-IRBESARTAN/HCTZ :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 11 avril 2024