

**Monographie de produit**  
**Avec Renseignements destinés aux patient·e·s**

<sup>Pr</sup>**AVALIDE**<sup>®</sup>

Comprimés d'irbesartan et d'hydrochlorothiazide

Pour utilisation par voie orale

Irbesartan/hydrochlorothiazide à 150/12,5 mg et 300/12,5 mg

USP

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

sanofi-aventis Canada Inc.  
1755 Avenue Steeles Ouest,  
Toronto ON,  
M2R 3T4

Date d'approbation :

2025-07-25

Numéro de contrôle de la présentation : 295055

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

[7. Mises en garde et précautions, Appareil digestif](#)

01/2025

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b>	<b>2</b>
<b>Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé</b>	<b>4</b>
<b>1. Indications</b>	<b>4</b>
1.1. Pédiatrie	4
1.2. Gériatrie	4
<b>2. Contre-indications</b>	<b>4</b>
<b>3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes</b>	<b>5</b>
<b>4. Posologie et administration</b>	<b>5</b>
4.1. Considérations posologiques	5
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4. Administration	6
4.5. Dose oubliée	6
<b>5. Surdose</b>	<b>6</b>
<b>6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement</b>	<b>7</b>
<b>7. Mises en garde et précautions</b>	<b>7</b>
Appareil cardiovasculaire	7
Appareil cutané	8
Appareil digestif	8
Appareil respiratoire	8
Cancérogenèse et génotoxicité	9
Conduite et utilisation de machines	9
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	9
Fonction rénale	9
Fonction visuelle	10
Système endocrinien et métabolisme	10
Système immunitaire	11
7.1. Populations particulières	11
7.1.1. Grossesse	11
7.1.2. Allaitement	12

7.1.3. Pédiatrie .....	12
7.1.4. Gériatrie .....	12
<b>8. Effets indésirables .....</b>	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	13
8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	17
8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation .....	18
<b>9. Interactions médicamenteuses .....</b>	<b>19</b>
9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19
9.3. Interactions médicament-comportement.....	19
9.4. Interactions médicament-médicament.....	19
9.5. Interactions médicament-aliment .....	28
9.6. Interactions médicament-plante médicinale .....	28
<b>10. Pharmacologie clinique .....</b>	<b>29</b>
10.1. Mode d'action.....	29
10.2. Pharmacodynamie .....	29
10.3. Pharmacocinétique .....	30
<b>11. Conservation, stabilité et mise au rebut.....</b>	<b>32</b>
<b>Partie 2 : Renseignements scientifiques .....</b>	<b>33</b>
<b>13. Renseignements pharmaceutiques .....</b>	<b>33</b>
<b>14. Études cliniques .....</b>	<b>33</b>
14.1. Études cliniques par indication .....	33
14.2. Études de biodisponibilité comparatives.....	35
<b>16. Toxicologie non clinique .....</b>	<b>36</b>
<b>Renseignements destinés aux patient·e·s.....</b>	<b>47</b>

## Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

### 1. Indications

AVALIDE® (irbesartan et hydrochlorothiazide) est indiqué :

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

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

#### 1.1. Pédiatrie

**Pédiatrie (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'AVALIDE chez les patients de < 18 ans n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

#### 1.2. Gériatrie

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

### 2. Contre-indications

AVALIDE est contre-indiqué :

- Chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [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 la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).
- Chez les femmes qui allaitent (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).
- En association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients souffrant de diabète sucré (de type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir les sections [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- En association avec des inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) chez les patients présentant une néphropathie diabétique (voir les sections [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Chez les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en lactase de Lapp et de malabsorption du glucose ou du galactose (étant donné que les comprimés d'AVALIDE contiennent du lactose).

### 3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

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

## 4. Posologie et administration

### 4.1. Considérations posologiques

- La posologie doit être personnalisée.
- L'association à dose fixe n'est pas destinée au traitement initial, sauf en cas d'hypertension grave.
- La dose d'AVALIDE (irbesartan et hydrochlorothiazide) doit être déterminée par la titration de ses composants individuels.
- AVALIDE n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
- Une adaptation posologique peut être nécessaire chez les patients sous hémodialyse (voir la section [Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

### 4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

Une fois le patient stabilisé avec les composants individuels comme décrit ci-dessous, un comprimé d'irbesartan/hydrochlorothiazide à 150/12,5 mg ou 300/12,5 mg une fois par jour peut y être substitué si les doses avec lesquelles le patient a été stabilisé sont les mêmes que celles de l'association fixe.

#### Irbesartan en monothérapie

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

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

Dans le traitement initial de l'hypertension grave, la dose de départ d'AVALIDE est de un comprimé à 150/12,5 mg, une fois par jour (voir les sections [INDICATIONS](#) et [ÉTUDES CLINIQUES](#)). Après deux à quatre semaines de traitement, on peut augmenter la dose jusqu'à un maximum de 300/25 mg une fois par jour. AVALIDE n'est pas recommandé en traitement initial en cas de déplétion volumique intravasculaire (voir la section [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 être, par le fait même, davantage prédisposés à l'hypotension après l'amorce d'un traitement antihypertenseur additionnel, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on commence le traitement par l'irbesartan. Lorsque cela est possible, il faut cesser l'administration de tout diurétique deux ou trois jours avant le début du traitement par l'irbesartan afin de réduire le risque d'hypotension (voir les sections [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Si l'état du patient ne le permet pas, on doit faire preuve de prudence et surveiller la tension artérielle de près. La dose initiale recommandée d'irbesartan est de 75 mg, une fois par jour, chez les patients

hypovolémiques (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)). Par la suite, on peut adapter la dose selon la réponse du patient.

### **Gériatrie**

Aucune adaptation posologique initiale de l'irbesartan n'est nécessaire chez la plupart des patients âgés. Une prudence appropriée doit néanmoins être exercée lors de la prescription chez les personnes âgées, car cette population peut présenter une vulnérabilité accrue aux effets du médicament (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

### **Insuffisance rénale**

Aucune adaptation posologique initiale de l'irbesartan 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, une dose initiale de 75 mg est recommandée dans ce groupe de patients.

On peut administrer AVALIDE 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 préférés aux thiazidiques; par conséquent, AVALIDE n'est pas recommandé.

### **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 précipiter le coma hépatique, l'utilisation d'une association fixe, comme AVALIDE, n'est pas recommandée.

## **4.4. Administration**

AVALIDE peut être pris avec ou sans aliments, mais toujours de façon constante à cet égard.

## **4.5. Dose oubliée**

Les patients doivent être informés de prendre AVALIDE à la dose prévue suivante et de ne pas prendre deux doses en même temps s'ils oublient une dose.

## **5. Surdose**

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

### **Irbesartan**

Aucune donnée ou très peu de données ne sont disponibles concernant la surdose chez l'homme.

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

### **Hydrochlorothiazide**

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

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 : Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 150/12,5 mg et 300/12,5 mg	Cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde ferrique jaune, oxyde ferrique rouge, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium

Les comprimés AVALIDE (irbesartan et hydrochlorothiazide) à 150/12,5 mg : pêche, pelliculé, de forme ovale et biconvexes. Ils portent un marquage en creux en forme de cœur sur un côté et l'inscription 2875 sur l'autre.

Les comprimés AVALIDE (irbesartan et hydrochlorothiazide) à 300/12,5 mg : pêche, pelliculé, de forme ovale et biconvexes. Ils portent un marquage en creux en forme de cœur sur un côté et l'inscription 2876 sur l'autre.

Les comprimés AVALIDE à 150/12,5 mg et 300/12,5 mg sont conditionnés dans des flacons de 90 comprimés.

## 7. Mises en garde et précautions

### Appareil cardiovasculaire

#### Hypotension

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

#### Sténose valvulaire

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

pas à une réduction aussi marquée de la postcharge.

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

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

L'utilisation d'AVALIDE en association avec un inhibiteur de l'ECA est contre-indiquée chez les patients qui présentent une néphropathie diabétique (voir la section [CONTRE-INDICATIONS](#)).

De plus, l'emploi concomitant de BRA, y compris le composant irbesartan d'AVALIDE, avec d'autres bloqueurs du SRA, comme les inhibiteurs de l'ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandé pour les autres patients étant donné qu'un tel traitement a été associé à une augmentation de la fréquence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

### **Appareil cutané**

#### Photosensibilité

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

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

#### Psoriasis

L'utilisation d'AVALIDE chez les patients atteints de psoriasis ou ayant des antécédents de psoriasis doit être soigneusement évaluée, car ce médicament peut exacerber le psoriasis.

### **Appareil digestif**

Des cas d'angioœdème intestinal ont été signalés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris AVALIDE. Ces patients ont présenté des douleurs abdominales (avec ou sans nausées, vomissements et diarrhée). Les symptômes ont disparu après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. L'angioœdème intestinal doit être inclus dans le diagnostic différentiel des patients traités par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II présentant une douleur abdominale. Si un angioœdème intestinal est diagnostiqué, AVALIDE doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être instaurée jusqu'à la disparition complète des symptômes.

### **Appareil respiratoire**

#### Détresse respiratoire aiguë

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 AVALIDE et de traiter le patient en fonction de son tableau

clinique. AVALIDE ne doit pas être administrée aux patients chez qui l'hydrochlorothiazide ou tout autre diurétique thiazidique a entraîné un SDRA.

### **Cancérogenèse et génotoxicité**

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

Un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC)] suite à la thérapie avec l'hydrochlorothiazide a été rapporté dans quelques études épidémiologiques. Le risque pourrait être supérieur suite à une utilisation prolongée ou plus intensive d'hydrochlorothiazide (voir la section [EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un des mécanismes menant au CPAM (voir la section [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#)).

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

Un traitement autre que l'hydrochlorothiazide pourrait être considéré pour les patients qui sont à haut risque de CPAM (p. ex. peau pâle, antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau, thérapie immunosuppressive concomitante, etc.) (voir la section [EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

### **Conduite et utilisation de machines**

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

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

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

### **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 congestive 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 et/ou à la mort. Chez les sujets prédisposés, l'administration concomitante d'un diurétique pourrait accroître le risque.

L'emploi de BRA, y compris le composant irbesartan d'AVALIDE, ou d'inhibiteurs de l'ECA avec des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale de modérée à grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir les sections [CONTRE-INDICATIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'emploi de BRA, y compris le composant irbesartan d'AVALIDE, en association avec un inhibiteur de l'ECA est contre-indiqué chez les patients présentant une néphropathie diabétique en raison du risque d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale (voir les sections [CONTRE-INDICATIONS](#) et [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, AVALIDE (irbesartan et hydrochlorothiazide) n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min).

### **Fonction visuelle**

#### 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 la section [EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Les symptômes comprennent une diminution de l'acuité visuelle, 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 la prise d'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Il est possible qu'un traitement médical ou chirurgical immédiat doit être envisagé si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque du glaucome aigu à angle fermé pourraient comprendre notamment des antécédents d'allergie aux sulfamides ou aux pénicillines.

### **Système endocrinien et métabolisme**

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent causer un déséquilibre liquidien ou électrolytique (hypokaliémie, hypotranémie et alcalose hypochlorémique). L'évaluation périodique du taux sérique d'électrolytes s'impose à intervalles appropriés pour déceler d'éventuels déséquilibres.

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

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

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

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

Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser les taux sériques d'iode liée aux protéines (PBI) sans qu'il y ait de signes de dysfonctionnement thyroïdien.

AVALIDE 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 la section [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.

## **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.

## **7.1. Populations particulières**

### **7.1.1. Grossesse**

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

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

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

On devrait suivre de près l'état des nourrissons ayant été exposés *in utero* à un BRA pour déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, on devrait s'attacher à la

normalisation de la tension artérielle et de l'irrigation rénale. Une transfusion d'échange peut s'avérer nécessaire pour renverser l'hypotension et/ou pour suppléer à une fonction rénale altérée. Cependant, le peu de données sur ces procédures n'a pas montré de bienfait clinique significatif. L'irbesartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

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

### 7.1.2. Allaitement

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

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

### 7.1.3. Pédiatrie

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 7.1.4. Gériatrie

**Personnes âgées (> 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, reliée à l'âge, en ce qui a trait aux effets secondaires; toutefois, on ne peut écarter le risque d'une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées.

## 8. Effets indésirables

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Les EIs entraînant le plus couramment une intervention clinique (abandon d'AVALIDE) 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 la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

Les effets indésirables potentiellement graves ont été rarement signalés avec l'irbesartan lors d'études

cliniques contrôlées : syncope, hypotension.

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

### Hypertension

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

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

**Tableau 2 : Effets indésirables, sans égard à leur lien avec le médicament, qui se sont manifestés, lors d'études cliniques contrôlées par placebo, chez 1 % des patients ayant reçu l'association irbesartan/ hydrochlorothiazide**

	<b>Irbesartan/ HCTZ n = 898 (%)</b>	<b>Irbesartan n = 400 (%)</b>	<b>HCTZ n = 380 (%)</b>	<b>Placebo n = 236 (%)</b>
<i>Appareil cardiovasculaire</i>				
Œdème	3,1	1,5	1,6	2,5
Tachycardie	1,2	0,5	0,5	0,4
<i>Dermatologique</i>				
Rash	1,2	1,8	3,2	1,7
<i>Appareil digestif</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

	<b>Irbesartan/ HCTZ</b> <b>n = 898</b> <b>(%)</b>	<b>Irbesartan</b> <b>n = 400</b> <b>(%)</b>	<b>HCTZ</b> <b>n = 380</b> <b>(%)</b>	<b>Placebo</b> <b>n = 236</b> <b>(%)</b>
Douleurs abdominales	1,7	1,5	1,6	0,8
<i>Général</i>				
Fatigue	6,5	4,0	3,2	3,0
Grippe	2,8	2,0	1,8	1,3
Douleurs thoraciques	1,8	1,5	1,6	1,3
<i>Système immunitaire</i>				
Allergie	1,1	0,5	0,5	0
<i>Appareil musculosquelettique</i>				
Douleurs musculosquelettiques	6,5	6,0	9,7	4,7
Crampes musculaires	1,0	0,8	2,1	1,3
<i>Système nerveux</i>				
Céphalées	11,0	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>Fonction rénale 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

	<b>Irbesartan/ HCTZ</b> <b>n = 898</b> <b>(%)</b>	<b>Irbesartan</b> <b>n = 400</b> <b>(%)</b>	<b>HCTZ</b> <b>n = 380</b> <b>(%)</b>	<b>Placebo</b> <b>n = 236</b> <b>(%)</b>
Toux	2,2	2,3	2,6	3,0
Pharyngite	2,1	2,3	2,9	1,7
Rhinite	1,9	2,0	1,6	2,5

### Hypertension grave

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

**Tableau 3 : Effets indésirables les plus courants, sans égard à leur lien avec le médicament, qui se sont manifestés, lors d'études cliniques contrôlées, chez 1 % des patients souffrant d'hypertension grave ayant reçu l'association irbesartan/hydrochlorothiazide**

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

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

hypokaliémie, 0,6 % et 0,4 %.

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

### **Irbesartan seul**

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 reliés 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.

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

Système endocrinien et métabolisme : goutte, modification de la libido, dysfonctionnement sexuel.

Appareil digestif : distension abdominale, constipation, flatulence, gastroentérite, hépatite.

Système sanguin et lymphatique : anémie, lymphocytopénie et thrombocytopénie.

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

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

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

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

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

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

### **Hydrochlorothiazide seul**

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

Organisme entier : faiblesse.

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

Système sanguin et lymphatique : agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie.

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

Système endocrinien et métabolisme : glycosurie, hyperglycémie, hyperuricémie.

Appareil musculosquelettique : spasmes musculaires.

Système nerveux/fonction psychiatrique : agitation.

Fonction rénale : néphrite interstitielle, dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale.

Appareil cutané : érythème polymorphe (y compris syndrome de Stevens-Johnson), dermatite exfoliatrice (y compris nécrolyse épidermique toxique).

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

#### **8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

##### **Conclusions des essais cliniques**

###### **AVALIDE**

Créatinine et azote uréique sanguin : Des augmentations mineures de l'azote uréique sanguin ou de la créatinine sérique ont été observées chez 2,3 % des patients. Aucun patient n'a cessé le traitement en raison d'une augmentation de l'azote uréique sanguin. On a abandonné le traitement chez un patient présentant une légère élévation des concentrations de créatinine sérique.

Tests d'exploration fonctionnelle hépatique : On a noté, à l'occasion, des élévations des concentrations d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine sérique. Parmi les patients souffrant d'hypertension essentielle qui ont reçu AVALIDE 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 %).

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

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

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

Tests d'exploration fonctionnelle hépatique : Lors d'études contrôlées par placebo, on a noté une élévation  $\geq 3$  fois la limite supérieure de la normale des concentrations d'aspartate aminotransférase (AST) et d'alanine aminotransférase (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 irbesartan pendant une durée moyenne de  $> 1$  an, l'incidence cumulative des élévations  $\geq 3$  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/mm<sup>3</sup>) a été observée chez 0,3 % des patients traités par l'irbesartan, par rapport à 0,5 % de ceux recevant le placebo.

### **8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation**

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

#### ***Liés à l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide***

Général : asthénie, syncope;

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

Système immunitaire : réactions anaphylactiques; choc anaphylactique; angioedème (enflure du visage, des lèvres et/ou de la langue) ont été signalés dans de rares cas;

Appareil musculosquelettique : myalgie;

Appareil digestif : angioedème intestinal;

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

#### ***Liés à l'irbesartan***

Système endocrinien et métabolisme : hypoglycémie (voir la section [Mises en garde et précautions](#));

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

#### ***Liés à l'hydrochlorothiazide***

Oreille/Nez/Gorge : acouphène;

Appareil digestif : anorexie, irritation gastrique, sialoadénite;

Système sanguin et lymphatique : agranulocytose, aplasie médullaire, leucopénie, thrombocytopénie;

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique : pancréatite;

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

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

Fonction rénale : néphrite interstitielle;

Appareil respiratoire : détresse respiratoire (y compris pneumonie et œdème pulmonaire), syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir la section 7 [Mises en garde et précautions](#));

Appareil cutané : psoriasis (et exacerbation du psoriasis), nécrolyse épidermique toxique.

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

- 122 cas additionnels (IC à 95 %, de 112 à 133 cas additionnels) de CSC par 1000 patients traités comparativement aux patients non traités avec l'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études observationnelles);
- 31 cas additionnels (IC à 95 %, de 24 à 37 cas additionnels) de CBC par 1000 patients traités comparativement aux patients non traités avec 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 CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1. On n'a pas observé de stimulation ou d'inhibition du CYP3A4.

### 9.3. Interactions médicament-comportement

Il faut éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques (surtout au début du traitement) en raison d'une interaction avec la composante hydrochlorothiazide d'AVALIDE (voir la section 9.4 [Interactions médicament-médicament](#)).

### 9.4. Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (celles qui ont été identifiées comme étant contre-indiquées).

**Tableau 4 : Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles**

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Alcool, barbituriques ou narcotiques	É	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	<p>Selon les données sur l'utilisation d'autres médicaments ayant des effets sur le système rénine-angiotensine, l'utilisation concomitante d'irbesartan avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments augmentant le taux de potassium peut entraîner des augmentations du potassium sérique, parfois graves. De telles associations médicamenteuses requièrent une surveillance étroite des concentrations sériques de potassium.</p> <p>L'administration concomitante d'un diurétique thiazidique peut atténuer tout effet que pourrait avoir l'irbesartan sur les concentrations sériques de potassium.</p>	
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie induit par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller les taux sériques de potassium.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<p>Antidiabétiques (p. ex. insuline et antihyperglycémiant oraux)</p> <p>(p. ex. répaglinide)</p>	EC	<p>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.</p> <p>Peut induire une hypoglycémie.</p> <p>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 Tmax entre les deux médicaments), a augmenté la Cmax et l'ASC de répaglinide (substrat de l'OATP1B1) de 1,8 fois et 1,3 fois, respectivement.</p>	<p>Surveiller la maîtrise de la glycémie, administrer des suppléments de potassium si nécessaire afin de normaliser les taux sériques de potassium.</p> <p>Un ajustement posologique du traitement antidiabétique tel que le répaglinide peut être nécessaire (voir la section <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>).</p>
<p>Antihypertenseurs</p> <p>Voir aussi : Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs de l'ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène</p>	EC	<p>L'hydrochlorothiazide peut potentialiser les effets d'autres médicaments hypertenseurs (par ex. la guanéthidine, le méthylidopa, les bêtabloquants, les vasodilatateurs, les inhibiteurs des canaux calciques, les diurétiques, inhibiteurs de l'ECA, les BRA et les inhibiteurs directs de la rénine).</p>	<p>Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent causer un déséquilibre liquidien ou électrolytique (hypokaliémie, hypotranémie et alcalose hypochlorémique). L'évaluation périodique du taux sérique d'électrolytes s'impose à intervalles appropriés pour déceler d'éventuels déséquilibres.</p>

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	É	L'emploi concomitant de diurétiques thiazidiques peut entraîner une réduction de l'excrétion rénale d'agents cytotoxiques et favoriser leurs effets myélogépresseurs.	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	É	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 intestins et empêchent l'absorption gastro-intestinale dans une proportion de 43 à 85 %. L'administration du diurétique thiazidique 4 heures après celle du chélateur des acides biliaires réduit de 30 à 35 % l'absorption de l'hydrochlorothiazide.	Administer le diurétique thiazidique de 2 à 4 heures avant ou 6 heures après le chélateur des acides biliaires.  Conserver une séquence d'administration constante. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique au besoin.
Suppléments de calcium et de vitamine D	É	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 et/ou de vitamine D ou d'en diminuer la dose.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Carbamazépine	É	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie clinique importante. L'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller les taux sériques de sodium. À utiliser 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	É	L'effet 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.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs de l'ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène	EC	<p>L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs de l'ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou d'insuffisance rénale modérée à grave, et n'est généralement pas recommandée pour les autres patients étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale, et d'hyperkaliémie.</p> <p>L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs de l'ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de néphropathie diabétique et n'est généralement pas recommandée pour les autres patients étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.</p>	Voir les sections <a href="#">Contre-indications</a> et <a href="#">Mises en garde et précautions - Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)</a> .

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents modifiant la motilité gastro-intestinale (p. ex. les anticholinergiques comme l'atropine et les agents procinétiques comme le métoprocloramide et la dompéridone)	EC, T	Les anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison de la baisse de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les médicaments procinétiques peuvent réduire la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de diurétique thiazidique.
Antigoutteux (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ECR	L'hyperuricémie causée par les diurétiques thiazidiques peut nuire à la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide.  L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut causer une augmentation du nombre de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du médicament contre la goutte.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Lithium	EC	<p>Les diurétiques thiazidiques réduisent l'élimination du lithium par les reins et ajoutent un risque élevé de toxicité due au lithium.</p> <p>Comme avec d'autres médicaments qui éliminent le sodium, la clairance du lithium peut être réduite en présence d'irbesartan.</p> <p>Des augmentations des concentrations sériques de lithium et de la toxicité du lithium ont été signalées après l'utilisation concomitante d'irbesartan et de lithium.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (y compris les inhibiteurs sélectifs 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, natriurétiques et antihypertenseurs des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique et des diurétiques thiazidiques.</p>	<p>Surveiller périodiquement la fonction rénale chez les patients recevant de l'irbesartan et des AINS.</p> <p>Lorsqu'on administre simultanément AVALIDE et un AINS, on doit surveiller étroitement le patient pour déterminer si l'on obtient l'effet souhaité.</p>
Amines pressives (p. ex. : noradrénaline)	EC	En présence de diurétiques, une diminution de la réponse aux amines pressives est possible, mais cela ne justifie pas d'exclure l'emploi de ces agents.	

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS, p. ex. citalopram, escitalopram, sertraline)	T, É	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)	É	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la sensibilité à certains myorelaxants comme les dérivés du curare.	
Topiramate	EC	Hypokaliémie additionnelle. Il est possible que les diurétiques thiazidiques accroissent les taux sériques de topiramate.	Surveiller les taux sériques de potassium et de topiramate. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster la dose de topiramate au besoin.
Warfarine	EC	Lors de l'administration de 300 mg d'irbesartan, une fois par jour, on n'a noté, à l'état d'équilibre, aucun effet pharmacodynamique sur le temps de prothrombine chez les sujets dont l'état était stabilisé par la warfarine.	

Légende : É = 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 des aliments, le  $T_{max}$  de l'irbesartan est passé de 1 à 2 heures et celui de l'hydrochlorothiazide, de 1,5 à 3,5 heures. La  $C_{max}$  de l'hydrochlorothiazide des sujets ayant pris des aliments a diminué de 21 % comparativement à celle des sujets à jeun. Aucun de ces changements n'a été considéré comme significatif sur le plan clinique.

### 9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer les interactions possibles entre les produits à base de plantes médicinales et AVALIDE.

## 10. Pharmacologie clinique

### 10.1. Mode d'action

AVALIDE (irbesartan et hydrochlorothiazide) allie l'action de l'irbesartan, un bloqueur des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II (BRA), et celle de l'hydrochlorothiazide, un diurétique thiazidique.

#### Irbesartan

L'irbesartan inhibe les effets de l'angiotensine II par blocage des récepteurs AT<sub>1</sub>.

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

L'irbesartan inhibe les effets de vasoconstriction et de sécrétion d'aldostérone de l'angiotensine II, en bloquant spécifiquement, de façon non compétitive, sa liaison aux récepteurs AT<sub>1</sub> qui se trouvent dans de nombreux tissus. L'irbesartan n'exerce aucune activité agoniste sur les récepteurs AT<sub>1</sub>. Les récepteurs AT<sub>2</sub> se trouvent, eux aussi, dans de nombreux tissus, mais, jusqu'à présent, ils n'ont pas été associés à l'homéostasie cardiovasculaire. L'irbesartan n'a essentiellement aucune affinité pour les récepteurs AT<sub>2</sub>.

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 voie de conséquence, accroît l'activité de la rénine plasmatique, la sécrétion d'aldostérone et la perte de potassium dans l'urine et abaisse les concentrations sériques de potassium. Le lien rénine-aldostérone est régi par l'angiotensine II, donc, l'administration concomitante d'un BRA tend à renverser la perte de potassium associée à ces diurétiques.

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

### 10.2. Pharmacodynamie

#### Irbesartan

Chez des sujets en bonne santé, l'administration par voie orale de doses uniques d'irbesartan ≤ 300 mg, a entraîné une inhibition, dépendante de la dose, de l'effet vasopresseur d'infusions de l'angiotensine II. L'inhibition a été totale (100 %) 4 heures après des doses orales 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, une réponse de la tension artérielle incrémentielle minimale a été observée à des doses > 300 mg.

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

On 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

Par suite de l'administration par voie orale, l'action diurétique s'est manifestée en l'espace de deux heures et l'effet maximal, en l'espace de quatre heures environ. L'effet diurétique a duré approximativement de six à douze heures.

#### Irbesartan et hydrochlorothiazide

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

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

### 10.3. Pharmacocinétique

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

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

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

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

## Irbesartan

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

Les études *in vitro* portant sur l'irbesartan ont montré que l'oxydation de l'irbesartan se faisait principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P-450; le métabolisme par le CYP3A4 était négligeable. L'irbesartan n'est ni métabolisé ni ne provoque, de façon notable, la stimulation ou l'inhibition des isoenzymes suivants : CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1. On n'a observé aucune stimulation ou inhibition du CYP3A4.

### **Absorption**

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

### **Distribution**

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

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

### **Métabolisme**

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

### **Élimination**

L'irbesartan et ses métabolites sont excrétés par les voies biliaire et rénale. Par suite de l'administration par voie orale ou intraveineuse de l'irbesartan marqué au <sup>14</sup>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 plasmatiques et rénales totales se situent entre 157 et 176 ml/minute et entre 3,0 et 3,5 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 la barrière placentaire, mais non la barrière hématoencéphalique. Il est excrété dans le lait maternel.

### **Métabolisme**

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé.

### **Élimination**

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

### **Populations 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'aire sous la courbe et de la  $C_{max}$  étaient d'environ 20 à 50 % plus élevées que celles notées chez les jeunes.
- **Insuffisance hépatique**  
On n'a pas observé de changements significatifs de la pharmacocinétique de l'irbesartan par suite de l'administration répétée de doses orales à des patients souffrant de cirrhose du foie légère à modérée. Il n'existe aucune donnée chez les patients atteints de maladie hépatique grave.
- **Insuffisance rénale :**  
Les valeurs moyennes de l'ASC et de la  $C_{max}$  n'ont pas été modifiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale, de quelque gravité que ce soit, y compris chez les patients sous hémodialyse. Toutefois, on a noté des variations marquées chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

## **11. Conservation, stabilité et mise au rebut**

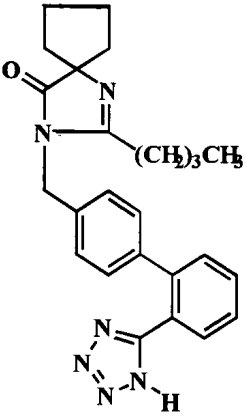
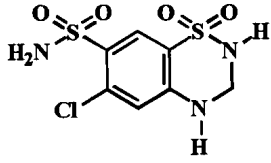
Les comprimés AVALIDE (irbesartan et hydrochlorothiazide) peuvent être entreposés entre 15 et 30 °C.

## Partie 2 : Renseignements scientifiques

### 13. Renseignements pharmaceutiques

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : irbesartan et hydrochlorothiazide

	<b>Irbesartan</b>	<b>Hydrochlorothiazide</b>
Nom chimique	2-butyl-3-[(2 <sup>1</sup> -(1 <i>H</i> -tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl]-1,3-diazaspiro [4,4] non-1-en-4-one.	6-chloro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfamide 1,1-dioxyde
Formule moléculaire et masse moléculaire	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O 428,5	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 297,7
Formule développée		
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'eau et très soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium.	L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche, ou presque blanche. Il est légèrement soluble dans l'eau et très soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium.

### 14. Études cliniques

#### 14.1. Études cliniques par indication

##### Irbesartan et hydrochlorothiazide

Les effets antihypertenseurs d'AVALIDE (irbesartan/hydrochlorothiazide) ont été évalués lors de quatre études contrôlées par placebo, d'une durée de 8 à 12 semaines, chez 1 914 patients souffrant d'hypertension légère à modérée. Ces patients ont été randomisés pour recevoir une association à dose

fixe d'irbesartan (37,5 à 300 mg) et d'hydrochlorothiazide (6,25 à 25 mg). Une étude factorielle a comparé toutes les associations d'irbesartan (37,5, 100 et 300 mg ou placebo) et d'hydrochlorothiazide (6,25, 12,5 et 25 mg ou placebo). Lors d'une autre étude, on a comparé les associations irbesartan/hydrochlorothiazide (75/12,5 mg et 150/12,5 mg) à ces mêmes agents administrés en monothérapie et au placebo. Dans une troisième étude, on a évalué la tension artérielle en ambulatoire après huit semaines de traitement par l'association irbesartan/hydrochlorothiazide (75/12,5 mg et 150/12,5 mg) ou un placebo. Une autre étude a porté sur les effets de l'ajout de l'irbesartan (75 mg) chez des patients recevant l'hydrochlorothiazide en monothérapie (25 mg) dont la tension artérielle n'était pas maîtrisée.

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

Dans une autre étude, de l'irbesartan (75-150 mg) ou un placebo a été ajouté à un traitement de fond par 25 mg d'hydrochlorothiazide chez des patients dont la pression artérielle n'était pas adéquatement contrôlée (TAD en position assise 93-120 mmHg) par l'hydrochlorothiazide (25 mg) seul. L'ajout de l'irbesartan (75-150 mg) a produit un effet additif (systolique/diastolique) de 11/7 mmHg au creux de l'effet (24 heures après la dose).

Il n'y avait aucune différence de réponse entre les hommes et les femmes ou chez les patients âgés de plus ou de moins de 65 ans. Les patients noirs ont présenté une réponse à l'hydrochlorothiazide plus importante que les patients non noirs et une réponse à l'irbesartan plus faible. La réponse globale à l'association était similaire pour les patients noirs et non noirs.

### **Hypertension grave**

Lors d'une étude clinique multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de sept semaines, on a évalué l'efficacité d'AVALIDE dans le traitement initial de l'hypertension grave (définie par une tension artérielle diastolique [TAD] moyenne en position assise  $\geq$  110 mm Hg, confirmée par deux mesures prises à différentes occasions, en l'absence de traitement antihypertenseur). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide (150/12,5 mg) ou l'irbesartan (150 mg), une fois par jour. On a suivi ces patients afin d'évaluer la réponse de la tension artérielle. Les schémas thérapeutiques initiaux de l'étude ont été augmentés à 1 semaine pour passer à l'irbesartan 300 mg/HCTZ 25 mg ou à l'irbesartan 300 mg, respectivement. Le paramètre primaire a été la comparaison, après cinq semaines, du pourcentage de patients ayant atteint une TAD en position assise < 90 mm Hg au creux. Comme paramètre additionnel à l'appui, on a comparé, dans chaque groupe de traitement, le pourcentage de sujets dont la tension artérielle était maîtrisée, définie par l'atteinte simultanée d'une TAD en position assise < 90 mm Hg et d'une TAS en position assise < 140 mm Hg.

### **Critères démographiques et organisation de l'étude**

Lors de cette étude, 697 patients ont été randomisés dans un rapport 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 AVALIDE menée chez des sujets souffrant d'hypertension grave**

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

#### 14.2. Études de biodisponibilité comparatives

Les résultats de l'étude sont présentés au tableau 8.

Après cinq semaines de traitement, la TAD et la TAS moyennes en position assise étaient inférieures de 4,7 mm Hg ( $p \leq 0,0001$ ) et de 9,7 mm Hg ( $p < 0,0001$ ) dans le groupe sous AVALIDE, comparativement à celles du groupe sous irbesartan. Les réductions moyennes de la TAD et de la TAS en position assise, mesurées au creux, par rapport aux valeurs initiales, ont été, respectivement, de 24,0 mm Hg et de 30,8 mm Hg chez les patients sous AVALIDE, et de 19,3 mm Hg et de 21,1 mm Hg, chez ceux sous irbesartan. Un pourcentage plus élevé de patients sous AVALIDE ont atteint une TAD < 90 mm Hg (47,2 % sous AVALIDE, 33,2 % sous irbesartan;  $p = 0,0005$ ) et ont obtenu la maîtrise simultanée de la TAS (< 140 mm Hg) et de la TAD (< 90 mm Hg) en position assise (34,6 % versus 19,2 %;  $p < 0,0001$ ). Des résultats similaires ont été observés lorsque les patients étaient regroupés selon le sexe, la race ou l'âge (< 65 ans,  $\geq 65$  ans). Chez les patients sous AVALIDE, 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 5e semaine de l'étude clinique sur AVALIDE, menée chez des sujets souffrant d'hypertension grave**

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

## 16. Toxicologie non clinique

### Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Irbesartan

**Tableau 9 : Toxicité aiguë de l'irbesartan**

Espèces	Sexe (n)	Voie d'admin.	DL50 (mg/kg)
Souris	M (5)	orale	> 2 000
	F (5)		
Rat	M (5)	orale	> 2 000
	F (5)		
Souris	M (5)	intraveineuse	> 50
	F (5)		

Espèces	Sexe (n)	Voie d'admin.	DL50 (mg/kg)
Rat	M (5) F (5)	intraveineuse	> 50
Souris	M (5) F (5)	intrapéritonéale	200 - 2 000
Rat	M (5) F (5)	intrapéritonéale	200 - 2 000

Après l'administration d'une seule dose, la toxicité a été légère, sans qu'aucun organe cible n'ait été affecté. On n'a noté que très peu d'effets toxiques, caractérisés par une piloérection et/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. Des études de toxicité aiguë par voie orale menées avec l'irbésartan chez la souris et le rat ont indiqué que les doses létales aiguës étaient supérieures à 2000 mg/kg, soit environ 25 à 50 fois la dose humaine maximale (300 mg) exprimée en mg/m<sup>2</sup>, respectivement.

#### Irbesartan et hydrochlorothiazide

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

Espèces	Sexe (n)	Voie d'admin.	DL50 (mg/kg)		
			Irbesartan	HCTZ	Irbesartan/ HCTZ
Souris	M (5) F (5)	orale	> 2 000	> 4 000	> 2 000/4 000
Rat	M (5)	orale	> 3 000	> 500	> 3 000/500

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

## Toxicité subaiguë et chronique

### Irbesartan

Tableau 11 : Toxicité subaiguë et chronique de l'irbesartan

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

Espèce / souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'admin.	Durée	Effets
Singe	M (3) F (3)	0, 0,8, 2, 5	intraveineuse	2 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'irbesartan a entraîné une légère hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire chez 2/3 des femelles recevant 5 mg/kg/jour.</li> <li>Un animal ayant reçu une dose élevée a présenté une hypertrophie cardiaque marquée avec des modifications notables de l'ECG, les 1<sup>er</sup> et 10<sup>e</sup> jours, ce qui permet de supposer la présence d'une lésion préexistante.</li> </ul>
Rat	M (20) - F (20) [étude principale]  M (10) - F (10) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et les groupes recevant des doses élevées]  M (5) - F (5) [étude de toxicocinétique]	0, 10, 30, 90	orale	26 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Légère diminution du gain de poids chez les mâles recevant une dose de 90 mg/kg/jour (de -6 à -8 %).</li> <li>Certains des changements notés pourraient être d'origine pharmacologique, mais aucun d'entre eux n'a de signification toxicologique claire.</li> <li>On considère que la dose de 30 mg/kg/jour est celle qui ne semble entraîner aucun effet indésirable observable.</li> </ul>
<b>TOXICITÉ CHRONIQUE</b>					

Espèce / souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'admin.	Durée	Effets
Rat	M (20) - F (20) [étude principale]  M (10) - F (10) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et les groupes recevant des doses élevées]  M (5) - F (5) [étude de toxicocinétique]	0, 250, 500, 1 000	orale	26 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Légère diminution du gain de poids sans aucune possibilité de renverser l'effet, quelle que soit la dose.</li> <li>Modification des paramètres hématologiques et des paramètres de la biochimie du sang démontrant un effet sur les globules rouges et sur la fonction rénale, vraisemblablement associé à l'activité pharmacologique de l'irbesartan et qui est réversible.</li> <li>L'hyperplasie et l'hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire chez les mâles (<math>\geq 250</math> mg/kg/jour) et chez les femelles (<math>\geq 500</math> mg/kg/jour) ont été partiellement réversibles.</li> </ul>
Singe	M (5) - F (5) [étude principale]  M (10) - F (10) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et ceux recevant une dose élevée]	0, 10, 30, 90	orale	6 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliée à la dose chez tous les animaux traités, a été partiellement réversible à la fin du traitement.</li> <li>On a observé une légère diminution du gain de poids, reliée à la dose, à partir de 30 mg/kg/jour, et une légère anémie, à partir de 10 mg/kg/jour, qui ont été réversibles à la fin du traitement.</li> </ul>

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

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

**Toxicité subaiguë et chronique (suite)**

Irbesartan et hydrochlorothiazide

**Tableau 12 : Toxicité subaiguë et chronique de l'association irbesartan - hydrochlorothiazide**

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

Espèce / Lignée	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'admin.	Durée	Effets
Singe	M (20) F (20)	0*/0**, 10/10, 90/90 0/90, 90/0	orale	6 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'exposition à l'HCTZ a été d'environ 60 % supérieure lorsque cet agent était administré en association avec l'irbesartan que lorsqu'il était administré seul.</li> <li>• Légère réduction du poids chez les mâles recevant la dose élevée du traitement d'association (90/90).</li> <li>• Réduction légère à modérée des concentrations moyennes d'hémoglobine, d'hématocrite et d'érythrocytes dans le groupe recevant la dose élevée du traitement d'association (90/90).</li> <li>• Élévations modérées de l'azote uréique sanguin; élévations légères ou modérées de la créatinine; diminutions légères ou modérées des concentrations moyennes de sodium, de potassium et de chlorure.</li> <li>• Hypertrophie/hyperplasie légère à modérée de l'appareil juxtaglomérulaire [chez tous les animaux recevant l'irbesartan en monothérapie ou en association].</li> </ul>

\* Irbesartan

\*\* Hydrochlorothiazide

## Génotoxicité

### Irbesartan

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

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

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

## Cancérogénicité

### Irbesartan

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

### Irbesartan et hydrochlorothiazide

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

### Hydrochlorothiazide

Selon les données expérimentales disponibles, l'hydrochlorothiazide a révélé des preuves incohérentes d'activité cancérogène chez le rat et la souris, avec des données contradictoires d'adénome hépatique chez la souris mâle à la dose la plus élevée et de phéochromocytome surrénalien dans 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.

## Toxicité pour la reproduction et le développement

### Irbesartan

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

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

### Irbesartan et hydrochlorothiazide

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

## Renseignements destinés aux patient·e·s

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr AVALIDE®

#### Comprimés d'irbesartan et d'hydrochlorothiazide

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **AVALIDE**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**AVALIDE**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### Mises en garde et précautions importantes

**AVALIDE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Prendre AVALIDE durant la grossesse peut causer des lésions à votre enfant et même entraîner sa mort. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez AVALIDE, arrêtez le traitement par ce médicament et communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible.**

#### À quoi sert AVALIDE :

- AVALIDE est utilisé chez les adultes pour réduire la tension artérielle élevée.

#### Comment fonctionne AVALIDE :

AVALIDE est une combinaison de deux médicaments : l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide :

- L'irbesartan est un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine (BRA). Il abaisse la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique, un médicament spécial qui « élimine l'eau » et augmente la quantité d'urine, ce qui a pour effet d'abaisser la tension artérielle.

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

#### Les ingrédients d'AVALIDE sont :

Ingrédients médicinaux : Irbesartan et hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

#### AVALIDE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés, offerts en deux teneurs :

- 150 mg/12,5 mg d'irbesartan et d'hydrochlorothiazide
- 300 mg/12,5 mg d'irbesartan et d'hydrochlorothiazide

**N'utilisez pas AVALIDE dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique à l'irbesartan, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un de ses ingrédients non médicinaux.
- vous êtes allergique à tout médicament dérivé des sulfonamides (sulfamides); la plupart d'entre eux ont un ingrédient médicamenteux avec un suffixe en « MIDE ».
- vous avez eu une réaction allergique (œdème aigu angioneurotique) accompagnée d'une enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou d'une difficulté soudaine à respirer, à avaler, suite à l'administration de tout médicament BRA (de la même catégorie de l'irbesartan). Assurez-vous d'informer votre professionnel de la santé que cela vous est arrivé.
- vous avez du mal à uriner ou ne produisez aucune urine.
- vous souffrez de diabète ou d'une maladie rénale et que vous prenez déjà :
  - un médicament qui abaisse la tension artérielle et qui contient de l'aliskirène (comme RASILEZ®); ou
  - si vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Il est facile de reconnaître les inhibiteurs de l'ECA car le nom de leur ingrédient médicamenteux se termine par « -PRIL ».
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Prendre AVALIDE durant la grossesse peut causer des lésions à votre enfant et même entraîner sa mort.
- vous allaitez, car AVALIDE passe dans le lait maternel.
- vous êtes atteint de l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
  - intolérance au galactose,
  - déficience en lactase de Lapp, ou
  - malabsorption du glucose ou du galactose,
 parce que le lactose est un ingrédient non médicamenteux d'AVALIDE.

AVALIDE ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents (les personnes de moins de 18 ans).

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser AVALIDE, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de 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 (ECA);
- si vous êtes allergique à la pénicilline;
- si vous souffrez du rétrécissement d'une artère ou d'une valve cardiaque;
- si vous avez eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral;
- si vous avez une insuffisance cardiaque;
- si vous avez une maladie du foie ou des reins;
- si vous souffrez de diabète. AVALIDE peut provoquer l'hypoglycémie;
- si vous êtes atteint de la goutte, ou du lupus érythémateux;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert de psoriasis;
- si vous êtes présentement sous dialyse;
- si vous êtes déshydraté ou avez eu des vomissements, une diarrhée ou une sudation graves;
- si vous prenez un substitut de sel contenant du potassium, un supplément de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un médicament spécial qui « élimine l'eau » et qui aide votre

- corps à garder le potassium );
- si vous suivez un régime alimentaire faible en sel;
  - si vous prenez un médicament renfermant de l'aliskirène, comme le RASILEZ<sup>®</sup>, afin d'abaisser la tension artérielle élevée. L'emploi concomitant avec AVALIDE n'est pas recommandé;
  - si vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'emploi concomitant avec AVALIDE n'est pas recommandé;
  - si vous prenez un médicament qui contient du lithium. L'emploi concomitant avec AVALIDE n'est pas recommandé;
  - si vous avez eu un cancer de la peau ou avez des antécédents familiaux de cancer de la peau;
  - si vous 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;
  - si vous 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 (des médicaments spéciaux qui « éliminent l'eau »). Si vous constatez l'apparition d'un essoufflement important ou que vous avez de la difficulté à respirer après avoir pris AVALIDE, cessez de prendre ce médicament et consultez immédiatement un médecin.

#### **Autres mises en garde :**

#### **Risque de cancer de la peau :**

- AVALIDE contient de l'hydrochlorothiazide. Le traitement avec l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter le risque de développer un cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus grand si vous êtes traités avec AVALIDE pour plusieurs années (plus de 3 ans) ou à des doses élevées.
- Pendant votre traitement avec AVALIDE :
  - Inspectez régulièrement votre peau pour tout changement suspect. 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 à large spectre (FPS 30 ou plus) et portez des vêtements protecteurs quand vous allez à l'extérieur.

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

**Troubles oculaires soudains :** AVALIDE contient de l'hydrochlorothiazide. Le traitement par hydrochlorothiazide peut augmenter le risque de développer des troubles oculaires soudains.

- **Myopie :** détérioration soudaine de la vision à distance ou vision trouble.
- **Glaucome :** hausse de la pression dans vos yeux, douleur aux yeux. S'il n'est pas traité, le glaucome peut conduire à la cécité permanente.
- **Épanchement choroïdien :** accumulation anormale de liquide dans votre œil pouvant entraîner des changements de vision.

Si votre vision change, arrêtez de prendre AVALIDE et consultez immédiatement un médecin. Ces troubles des yeux sont reliés et ils peuvent se manifester pendant les quelques heures ou semaines qui suivent le début du traitement avec AVALIDE. Si vous êtes allergique à la pénicilline ou aux sulfamides, vous courez un plus grand risque de souffrir de ces affections. Parlez immédiatement à votre professionnel de la santé si vous développez des problèmes aux yeux pendant que vous prenez AVALIDE.

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

**Réactions allergiques :** Des réactions allergiques (enflure des tissus sous la peau, affectant parfois le visage et la gorge, urticaire et réactions allergiques sévères) ont été signalées. Arrêtez de prendre AVALIDE et obtenez une aide médicale immédiate si vous présentez des symptômes d'une réaction allergique.

**Conduite et utilisation de machines :** attendez de voir quelle sera votre réponse avec AVALIDE 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.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec AVALIDE :**

- 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 les maladies cardiaques);
- les résines fixatrices d'acides biliaires utilisées pour réduire le cholestérol;
- les médicaments hypotenseurs, y compris les diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau), les produits contenant de l'aliskirène (p. ex. RASILEZ®) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
- les suppléments de calcium ou de vitamine D;
- les corticostéroïdes utilisés pour traiter 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 fonctionnement des intestins, notamment l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone;
- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, notamment la carbamazépine et le topiramate;
- les médicaments contre la goutte, notamment l'allopurinol et le probénécide;
- les médicaments hyperglycémisants, comme le diazoxide;

- le lithium, utilisé pour traiter la maladie bipolaire;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour réduire la douleur et l'enflure, notamment l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib;
- les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments de potassium et les substituts du sel contenant du potassium;
- les amines pressives telles que la noradrénaline;
- les myorelaxants utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris le tubocurare;
- la warfarine.

**Comment utiliser AVALIDE :**

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

**Dose habituelle :**

1 comprimé par jour.

**Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AVALIDE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

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

**Effets secondaires possibles de l'utilisation d'AVALIDE :**

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

Les effets secondaires peuvent inclure :

- douleur au dos ou aux jambes, 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;
- douleurs abdominales;
- éruptions cutanées, taches rouges sur la peau;
- somnolence;
- insomnie;
- baisse de la libido;
- sensation de tête légère;
- bourdonnements dans les oreilles.

AVALIDE peut entraîner une anomalie des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des analyses sanguines et interprétera les résultats.

**Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard**

Fréquence/effet secondaire/ symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>			
<b>Baisse ou augmentation du niveau de potassium dans le sang</b> : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire, malaise général		X	

Fréquence/effet secondaire/ symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Œdème</b> : enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des chevilles, des pieds, du visage ou des voies respiratoires		X	
<b>Hypotension</b> (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		
<b>Augmentation du taux de créatine kinase</b> : des analyses sanguines peuvent révéler une augmentation du taux d'une enzyme mesurant les atteintes musculaires (créatine kinase)			X
<b>Cancer de la peau autre que le mélanome</b> : bosse ou tache décolorée sur la peau qui reste présente après quelques semaines et qui évolue lentement. Les bosses cancéreuses sont rouges ou roses, fermes et se transforment parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont habituellement plates et écailleuses.		X	
<b>Tachycardie</b> (battements cardiaques anormalement rapides)		X	
<b>Peu fréquent</b>			
<b>Réaction allergique</b> : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres,			X

Fréquence/effet secondaire/ symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			
<b>Taux de sucre élevé dans le sang</b> : mictions fréquentes, soif et faim	X		
<b>Troubles des reins</b> : changement de la fréquence des urines, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		X	
<b>Troubles du foie</b> : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		X	
<b>Rare</b>			
<b>Baisse du taux des plaquettes sanguines</b> : ecchymoses, saignements, fatigue, faiblesse, petits points violets ou rouges sous la peau		X	
<b>Baisse du taux de globules blancs</b> : infections, fatigue, fièvre, malaises, douleurs et symptômes semblables à ceux de la grippe		X	
<b>Appareil digestif :</b> <b>Angioedème intestinal</b> : enflure de l'intestin accompagnée de symptômes comme des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée		X	
<b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation du muscle endommagé) : douleur musculaire inexplicable, sensibilité ou		X	

Fréquence/effet secondaire/ symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
faiblesse des muscles, urines brun foncé			
<b>Très rare</b>			
<b>Détresse respiratoire aiguë</b> (inflammation du tissu pulmonaire ou excès de liquide dans les poumons) : essoufflement important ou difficulté à respirer, fièvre, faiblesse et confusion			X
<b>Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens- Johnson et nécrolyse épidermique toxique)</b> : 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 organes génitaux, accompagnée de fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou douleurs articulaires, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée			X
<b>Inconnue</b>			
<b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges dans le sang) : fatigue, perte d'énergie, pâleur, faiblesse, essoufflement		X	
<b>Yeux :</b>  - <b>Myopie</b> (trouble de la vision de loin) : vision trouble, difficulté à faire le focus sur les objets éloignés, besoin de plisser les yeux, maux de tête			X

Fréquence/effet secondaire/ symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<p>dus à la fatigue oculaire, fatigue oculaire</p> <p>- <b>Glaucome</b> (hausse de la pression interne dans vos yeux) : douleur aux yeux et à la tête, enflure ou rougeur dans ou autour des yeux, changements dans la vision, vision trouble ou floue, perte soudaine de la vue</p> <p>- <b>Épanchement choroïdien</b> (accumulation de liquide dans l'œil) : taches aveugles, douleur aux yeux, rougeur de l'œil, vision trouble, sensibilité à la lumière</p>			
<b>Inflammation du pancréas :</b> douleur abdominale persistante et qui empire lorsque vous vous allongez, nausée, vomissement		X	
<b>Faible taux de sucre dans le sang :</b> transpiration, faiblesse, faim, étourdissements, tremblements, maux de tête			X
<b>Troubles de la peau :</b> psoriasis, augmentation de la sensibilité de la peau au soleil		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

*Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Conservation :**

AVALIDE doit être conservé à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

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

**Pour en savoir plus sur AVALIDE :**

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant ([www.sanofi.com/fr/canada](http://www.sanofi.com/fr/canada)) ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 265-7927.

Le présent feuillet a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Date d'approbation : 2025-07-25

RASILEZ® est une marque de commerce de Novartis AG, Suisse