Monographie de produit

Avec renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr] IRBESARTAN HCT

Comprimés d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide

voie orale

150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg et 300 mg/25 mg d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide

USP

Bloqueur des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II et diurétique

Sivem Produits Pharmaceutiques ULC
4705 rue Dobrin
Saint-Laurent, Québec, Canada
H4R 2P7

www.sivem.ca

Date d'approbation :
2026-03-05

Numéro de contrôle de la présentation : 304015

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7. Mises en garde et précautions, Gastro-intestinal	2026-03

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1 Indications 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 Contre-indications 4

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 5

4 Posologie et administration 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Dose recommandée et modification posologique 5

4.4 Administration 6

4.5 Dose oubliée 6

5 Surdose 6

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 7

7 Mises en garde et précautions 8

Cancérogenèse et mutagenèse 8

Cardiovasculaire 8

Conduite de véhicules et utilisation de machines 9

Endocrinien/métabolisme 9

Gastro-intestinal 10

Hépatique/biliaire/pancréatique 10

Immunitaire 10

Ophtalmologique 10

Peau 11
Rénal 11
Respiratoire 12
7.1 Populations particulières 12
7.1.1 Grossesse 12
7.1.2 Allaitement 13
7.1.3 Enfants et adolescents 13
7.1.4 Personnes âgées 13
8 Effets indésirables 13
8.1 Aperçu des effets indésirables 13
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 13
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives 17
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 18
9 Interactions médicamenteuses 19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 19
9.3 Interactions médicament-comportement 19
9.4 Interactions médicament-médicament 19
9.5 Interactions médicament-aliment 27
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 27
10 Pharmacologie clinique 28
10.1 Mode d'action 28
10.2 Pharmacodynamie 28
10.3 Pharmacocinétique 30
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 32
Parte 2 : Renseignements scientifiques 33
13 Renseignements pharmaceutiques 33
14 Études cliniques 33
14.1 Études cliniques par indication 33
14.2 Études comparatives de biodisponibilité 36
16 Toxicologie non clinique 37
17 Monographies de produit de soutien 46
Renseignements destinés aux patient·e·s 47

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

IRBESARTAN HCT (irbésartan et hydrochlorothiazide) est indiqué :

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

IRBESARTAN HCT n'est pas indiqué dans le traitement initial de l'hypertension essentielle légère ou modérée.

1.1 Enfants

Pédiatrie (< 18 ans): L'innocuité et l'efficacité d'IRBESARTAN HCT n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières).

1.2 Personnes âgées

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières).

2 Contre-indications

IRBESARTAN HCT est contre-indiqué :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Chez les patients présentant une hypersensibilité à d'autres médicaments dérivés des sulfamides, car il contient de l'hydrochlorothiazide.
- Chez les patients souffrant d'anurie.
- Chez les femmes enceintes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières).
- Chez les femmes qui allaitent (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières).
- En association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients souffrant de diabète sucré (de type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- En association avec des inhibiteurs ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) chez les patients présentant une néphropathie diabétique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- Chez les patients atteints d'une des maladies héréditaires rares suivantes : intolérance au galactose, déficience en lactase de Lapp et malabsorption du glucose ou du galactose (étant donné que les comprimés d'IRBESARTAN HCT contiennent du lactose).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

L'utilisation de bloqueurs des récepteurs AT1 de l'angiotensine (BRA) au cours de la grossesse peut entraîner la morbidité et même la mort chez le fœtus. En cas de grossesse, on devrait interrompre le plus tôt possible l'administration d'IRBESARTAN HCT (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 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'IRBESARTAN HCT (irbésartan et hydrochlorothiazide) doit être établie par l'adaptation des doses individuelles de chacun des deux agents.
- IRBESARTAN HCT n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
- Une adaptation posologique peut être nécessaire chez les patients sous hémodialyse (voir 4.2 Posologie recommandée et modification posologique).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

Irbésartan en monothérapie

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

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

Dans le traitement initial de l'hypertension grave, la dose de départ d'IRBESARTAN HCT est d'un comprimé à 150/12,5 mg, une fois par jour (voir 1 INDICATIONS et 14 ESSAIS 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. IRBESARTAN HCT n'est pas recommandé en traitement initial en cas de déplétion volumique intravasculaire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

ADAPTATION POSOLOGIQUE CHEZ LES POPULATIONS PARTICULIÈRES

Traitement par un diurétique

Puisque les patients recevant des diurétiques peuvent présenter une déplétion volumique et être, par le fait même, davantage prédisposés à l'hypotension après l'amorce d'un traitement antihypertenseur additionnel, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on commence le traitement par l'irbésartan. Lorsque cela est possible, il faut cesser l'administration de tout diurétique deux ou trois jours avant le début du traitement par l'irbésartan afin de réduire le risque d'hypotension (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si l'état du patient ne le permet pas, on doit faire preuve de prudence et surveiller la tension artérielle de près. La dose initiale recommandée d'irbésartan est de 75 mg, une fois par jour, chez les patients hypovolémiques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire). Par la suite, on peut adapter la dose selon la réponse du patient.

Gériatrie

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

Insuffisance rénale

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

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

Insuffisance hépatique

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

4.4 Administration

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

4.5 Dose oubliée

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

5 Surdose

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

Irbésartan

Il n'existe aucune donnée concernant le surdosage chez l'être humain.

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

Hydrochlorothiazide

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

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

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, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur/ composition	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimé, 150/12,5 mg, 300/12,5 mg et 300/25 mg	Cellulose microcrystalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, monohydrate de lactose, polyéthylène-glycol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc. Les comprimés IRBESARTAN HCT à 150/12,5 mg et à 300/12,5 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer jaune. Les comprimés IRBESARTAN HCT à 300/25 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer noir.

Les comprimés pelliculés d'IRBESARTAN HCT (irbésartan et hydrochlorothiazide) 150 mg/12,5 mg : abricot, ovales, biconvexes qui portent l'inscription 150H sur un côté.

Les comprimés pelliculés d'IRBESARTAN HCT (irbésartan et hydrochlorothiazide) 300 mg/12,5 mg : abricot, ovales, biconvexes qui portent l'inscription 300H sur un côté.

Les comprimés pelliculés d'IRBESARTAN HCT (irbésartan et hydrochlorothiazide) 300 mg/25 mg : rose foncé, ovales, biconvexes qui portent l'inscription 300 sur un côté et 25H sur l'autre côté.

Les comprimés IRBESARTAN HCT à 150/12,5 mg et à 300/12,5 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer jaune.

Les comprimés IRBESARTAN HCT à 300/25 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer noir.

Les comprimés à 150/12,5 mg, à 300/12,5 mg et à 300/25 mg sont disponibles dans des bouteilles de 100 et 500 comprimés.

7 Mises en garde et précautions

Cancérogenèse et mutagenèse

Cancer de la peau autre que le mélanome

Un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC)] suite à la thérapie avec l'hydrochlorothiazide a été rapporté dans quelques études épidémiologiques. Le risque pourrait être supérieur suite à une utilisation prolongée ou plus intensive d'hydrochlorothiazide (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un des mécanismes menant au CPAM (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Études de carcinogenèse et de mutagenèse).

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

Un traitement autre que l'hydrochlorothiazide pourrait être considéré pour les patients qui sont à haut risque de CPAM (p. ex. peau pâle, histoire personnelle ou familiale de cancer de la peau, thérapie immunosuppressive concomitante, etc.) (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

Cardiovasculaire

Hypotension

On a signalé, à l'occasion, une hypotension symptomatique après l'administration de l'irbésartan et, dans certains cas, après la prise de la première dose. L'hypotension se 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 4 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 irbésartan d'IRBESARTAN HCT, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) avec l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou 2) ou souffrant d'insuffisance rénale de modérée ou grave (DFG <

60 ml/min/1,73 m^2). Par conséquent, l'emploi concomitant d'IRBESARTAN HCT et de médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

L'utilisation d'IRBESARTAN HCT en association avec un inhibiteur de l'ECA est contre-indiquée chez les patients qui présentent une néphropathie diabétique (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets de l'irbésartan sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés, mais compte tenu de ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que l'irbésartan altère ces fonctions. 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.

Endocrinien/métabolisme

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

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

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

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

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

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

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

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

Gastro-intestinal

Angio-eodème intestinal :

Des cas d'angioedème 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'oedème de Quincke 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 oedème de Quincke intestinal est diagnostiqué, AVALIDE doit être interrompu et une surveillance appropriée doit être instaurée jusqu'à la disparition complète des symptômes.

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

Immunitaire

Réaction d'hypersensibilité

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

Lupus érythémateux aigu disséminé

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

Ophtalmologique

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. 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 doive être envisagé si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque du glaucome aigu à angle fermé pourraient comprendre notamment

des antécédents d'allergie aux sulfamides ou aux pénicillines.

Peau

Photosensibilité

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

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

Psoriasis

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

Rénal

Azotémie

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

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

Insuffisance rénale

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

L'emploi de BRA, y compris le composant irbésartan d'IRBESARTAN HCT, ou d'inhibiteurs ECA avec des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale de modérée ou grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2) (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'emploi de BRA, y compris le composant irbésartan d'IRBESARTAN HCT, en association avec un inhibiteur ECA est contre-indiqué chez les patients présentant une néphropathie diabétique en raison du risque d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

Les diurétiques thiazidiques devraient être administrés avec prudence.

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

Respiratoire

Effets toxiques aigus sur l'appareil respiratoire

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

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'IRBESARTAN HCT.

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 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'irbésartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

Les diurétiques thiazidiques traversent le placenta et sont décelables dans le sang du cordon ombilical. L'utilisation courante des diurétiques chez les femmes enceintes, par ailleurs en bonne santé, n'est pas recommandée et expose la mère et le fœtus à des risques inutiles, incluant la jaunisse 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'irbésartan est excrété dans le lait maternel. Cependant, on a décelé des taux importants de radioactivité dans le lait des rates allaitantes. Les diurétiques thiazidiques sont excrétés dans le lait maternel. L'administration de doses élevées de thiazides entraînant une diurèse intense peut inhiber la production de lait.

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

7.1.3 Enfants et adolescents

Pédiatrie (< 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 Personnes âgées

Gériatrie (> 65 ans) : Parmi les 2650 patients hypertendus ayant reçu l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide pendant les études cliniques, 618 patients étaient âgés ≥ 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'irbésartan et d'hydrochlorothiazide a été évaluée chez plus de 2746 patients atteints d'hypertension essentielle, dont 968 ont été traités pendant ≥ 1 an.

Les céphalées (11,0 %) ont été des effets indésirables (EIs) le plus couramment signalés (chez ≥ 10 % des patients traités par l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide) et elles se sont manifestées plus fréquemment dans le groupe sous placebo (16,1 %).

Les EIs entraînant le plus couramment une intervention clinique (abandon d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide) ont été les étourdissements (0,7 %) et les céphalées (0,7 %). L'hypotension se manifeste plus vraisemblablement chez des patients qui présentent une déplétion volumique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques 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'une EI, observée en clinique ou en laboratoire, chez 3,6 % des patients traités par l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide, par rapport à 6,8 % des patients recevant le placebo.

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

	Irbésartan/ HCTZ n = 898 (%)	**Irbésartan n = 400 (%)**	**HCTZ n = 380 (%)**	**Placebo n = 236 (%)**
Appareil cardiovasculaire				
Œdème	3,1	1,5	1,6	2,5
Tachycardie	1,2	0,5	0,5	0,4
Peau				
Éruption cutanée	1,2	1,8	3,2	1,7
Appareil gastro-intestinal				
Nausées / vomissements	3,2	1,5	2,4	0,4
Dyspepsie	2,1	0,3	1,6	0,8
Diarrhée	2,1	2,8	1,1	3,4
Douleurs abdominales	1,7	1,5	1,6	0,8
Organisme entier				
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
Système immunitaire				
Allergie	1,1	0,5	0,5	0
Appareil locomoteur				
Douleurs musculosquelettiques	6,5	6,0	9,7	4,7
Crampes musculaires	1,0	0,8	2,1	1,3
Système nerveux				

	Irbésartan/ HCTZ n = 898 (%)	Irbésartan n = 400 (%)	HCTZ n = 380 (%)	Placebo n = 236 (%)
Céphalées	11	9,3	11,6	16,1
Étourdissements	7,6	5,5	4,7	4,2
Étourdissements orthostatiques	1,1	1,0	0,8	0,4
Anxiété/nervosité	1,0	1,0	0,5	1,7
Reins et appareil génito-urinaire				
Mictions anormales	1,9	0,5	2,1	0,8
Infection des voies urinaires	1,6	1,5	2,4	2,5
Appareil respiratoire				
IVRS	5,6	8,3	7,1	5,5
Anomalies des sinus	2,9	4,5	3,2	4,7
Toux	2,2	2,3	2,6	3,0
Pharyngite	2,1	2,3	2,9	1,7
Rhinite	1,9	2,0	1,6	2,5

Hypertension grave

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

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 irbésartan / hydrochlorothiazide

	Nombre (%) de sujets Irbésartan / HCTZ n = 468	Nombre (%) de sujets Irbésartan n = 227
Céphalées	19 (4,1)	15 (6,6)
Étourdissements	16 (3,4)	9 (4,0)
Rhinopharyngite	8 (1,7)	10 (4,4)
Bronchite	6 (1,3)	6 (2,6)

	Nombre (%) de sujets Irbésartan / HCTZ n = 468	**Nombre (%) de sujets Irbésartan n = 227**
Fatigue	6 (1,3)	1 (0,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (1,3)	4 (1,8)
Dysfonctionnement érectile	5 (1,1)	0
Nausées	5 (1,1)	5 (2,2)
Diarrhée	4 (0,9)	3 (1,3)
Sinusite	4 (0,9)	3 (1,3)
Toux	3 (0,6)	4 (1,8)
Spasmes musculaires	2 (0,4)	3 (1,3)

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

Une hausse importante du taux de créatine kinase dans le sang a été fréquemment observée chez les sujets ayant reçu l'irbésartan.

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

Irbésartan seul

De plus, on a noté chez < 1 % des patients recevant l'irbésartan, 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.

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

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

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

Sang : anémie, lymphocytopénie et thrombocytopénie.

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

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

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

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

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

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

Hydrochlorothiazide seul

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

Organisme entier : faiblesse.

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

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

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

Métabolisme : glycosurie, hyperglycémie, hyperuricémie.

Appareil locomoteur : spasmes musculaires.

Système nerveux/Psychiatrie : agitation.

Reins : néphrite interstitielle, dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale.

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

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

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

Résultats des essais cliniques

IRBÉSARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE

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

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

IRBÉSARTAN

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'irbésartan (1,6 %).

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

Hémoglobine : Des diminutions moyennes de l'hémoglobine de 0,16 g/dL ont été observées chez des patients recevant l'irbésartan. 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'irbésartan 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 d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale des concentrations d'aspartate aminotransférase (AST) et de sérum glutamopyruvique transaminase (ALT) chez 0,1 % et 0,2 %, respectivement, des patients traités par l'irbésartan, et chez 0,3 % et 0,3 %, respectivement, de ceux recevant le placebo. L'incidence cumulative des élévations d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale des concentrations d'ASAT et (ou) d'ALAT a été de 0,4 %.

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

Irbésartan + hydrochlorothiazide

Organisme entier : asthénie, syncope.

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

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

Appareil locomoteur : myalgie;

Gastro-intestinal : œdème de Quincke intestinal.

Reins : dysfonctionnement rénal, y compris des cas d'insuffisance rénale chez les patients à risque (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal);

Irbésartan seul

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

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

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

Hydrochlorothiazide seul

Oreille/Nez/Gorge : acouphène;

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

Sang : agranulocytose, aplasie médullaire, leucopénie, thrombocytopénie;

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique : pancréatite;

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

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

Reins : néphrite interstitielle;

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

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

Cancer de la peau autre que le mélanome

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

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

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'irbésartan ne stimule ni n'inhibe de façon notable les isoenzymes suivantes : CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1. On n'a observé aucune stimulation ou inhibition du CYP3A4.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction d'irbésartan/hydrochlorothiazide avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

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 (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Alcool, barbituriques ou narcotiques	ECS	Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut se produire.	Éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, surtout au début du traitement.
Agents élevant les concentrations sériques de potassium	ECR	Selon les données sur l'utilisation d'autres médicaments ayant des effets sur le système rénine-angiotensine, l'administration d'irbésartan avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des substituts de sel contenant du potassium ou d'autres produits médicinaux contenant du potassium peut entraîner des augmentations parfois graves des concentrations sériques de potassium. De telles associations médicamenteuses requièrent une surveillance étroite des concentrations sériques de potassium. L'administration concomitante d'un diurétique thiazidique peut atténuer tout effet que pourrait avoir l'irbésartan sur les concentrations sériques de potassium.	
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie induit par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller les taux sériques de potassium.

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Antidiabétiques (p. ex. insuline et antihyperglycémiants oraux)	EC	L'hyperglycémie provoquée par le diurétique thiazidique peut affecter la maîtrise de la glycémie. La déplétion des taux sériques de potassium accroît l'intolérance au glucose. Peut induire une hypoglycémie.	Surveiller la maîtrise de la glycémie, administrer des suppléments de potassium si nécessaire afin de normaliser les taux sériques de potassium. Un ajustement posologique du traitement antidiabétique tel que le répaglinide peut être nécessaire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
(p. ex. répaglinide)		L'irbésartan peut inhiber l'OATP1B1. Lors d'une étude clinique, la coadministration d'irbésartan et de répaglinide, 300 mg d'irbésartan une fois par jour pendant 4 jours, puis d'une dose unique de 2 mg de répaglinide, 1 heure après l'irbésartan (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.	
Antihypertenseurs Voir aussi : Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser les effets d'autres médicaments hypertenseurs (par ex. la guanéthidine, le méthyldopa, les bêtabloquants, les vasodilatateurs, les inhibiteurs des canaux calciques, les diurétiques, inhibiteurs ECA, les BRA	Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent causer un déséquilibre liquidien ou électrolytique (hypokaliémie, hypotranémie et alcalose hypochlorémique). Il faut effectuer une surveillance à intervalles appropriés des taux sériques d'électrolytes afin de détecter un déséquilibre électrolytique.

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		et les inhibiteurs directs de la rénine).	
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	ECS	L'emploi concomitant de diurétiques thiazidiques peut entraîner une réduction de l'excrétion rénale d'agents cytotoxiques et favoriser leurs effets myélodépresseurs.	Le statut hématologique des patients qui reçoivent cette combinaison doit être suivi de près. Il pourrait être nécessaire d'effectuer un ajustement de la dose des agents cytotoxiques.
Bêtabloquants	ECS	Les effets hyperglycémiants 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.	Administrer le diurétique thiazidique de 2 à 4 heures avant ou 6 heures après le chélateur des acides biliaires. Conserver une séquence d'administration constante. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique au besoin.
Suppléments de calcium et de vitamine D	ECS	Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion rénale du calcium et augmentent la perte de calcium au niveau des os.	Surveiller les taux de calcium dans le sérum plus particulièrement si le patient prend de fortes doses de suppléments de calcium. Il pourrait être nécessaire d'arrêter la prise de suppléments de calcium ou de vitamine D ou d'en diminuer la dose.
Carbamazépine	ECS	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie clinique importante. L'utilisation concomitante	Surveiller de près les taux sériques de sodium. Employer avec prudence. Si possible,

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		avec un diurétique thiazidique peut potentialiser l'hyponatrémie.	opter pour une autre classe de diurétiques.
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Il peut se produire une intensification de la déplétion en électrolytes, particulièrement une hypokaliémie.	Surveiller les taux sériques de potassium et ajuster la posologie au besoin.
Diazoxide	C	L'effet hyperglycémiant du diazoxide peut être exacerbé par les thiazidiques.	
Digoxine	EC	Lors de l'administration de 150 mg d'irbésartan, une fois par jour, on n'a observé, à l'état d'équilibre, aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine. Les déséquilibres électrolytiques causés par les diurétiques thiazidiques (p. ex. l'hypokaliémie, l'hypomagnésiémie) augmentent le risque de toxicité de la digoxine, laquelle peut aboutir à des arythmies mortelles.	La prudence est de mise lorsqu'on administre concomitamment de l'hydrochlorothiazide et de la digoxine. Surveiller de près les taux d'électrolytes et de digoxine. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster les doses de digoxine ou de diurétique thiazidique au besoin.
Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène	EC	L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de	Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA).

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

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

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2)	EC	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'irbésartan, 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'irbésartan, peut être atténué par la prise d'un AINS, y compris d'un inhibiteur sélectif de la COX-2. 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.	Surveiller périodiquement la fonction rénale chez les patients recevant de l'irbésartan et des AINS. Lorsqu'on administre simultanément IRBESARTAN HCT et un AINS, on doit surveiller étroitement le patient pour déterminer si l'on obtient l'effet souhaité.
Amines pressives (p. ex. : noradrénaline)	EC	En présence de diurétiques, une diminution de la réponse aux amines pressives est possible, mais cela ne	

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

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

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 $t_{½}$ de l'irbésartan ni sur l'$ASC_{(inf)}$ ou la $t_{½}$ de l'hydrochlorothiazide. À jeun ou avec des aliments, le T_{max} de l'irbésartan est passé de 1 à 2 heures et celui de l'hydrochlorothiazide, de 1,5 à 3,5 heures. La C_{max} de l'hydrochlorothiazide des sujets ayant pris des aliments a diminué de 21 % comparativement à celle des sujets à jeun. Aucun de ces changements n'a été considéré comme significatif sur le plan clinique.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Irbésartan et hydrochlorothiazide allient l'action de l'irbésartan, un bloqueur des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II (BRA), et celle de l'hydrochlorothiazide, un diurétique thiazidique.

Irbésartan

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

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

L'irbésartan inhibe les effets de vasoconstriction et de sécrétion d'aldostérone de l'angiotensine II, en bloquant spécifiquement, de façon non compétitive, sa liaison aux récepteurs AT_1 qui se trouvent dans de nombreux tissus. L'irbésartan n'exerce aucune activité agoniste sur les récepteurs AT_1. Les récepteurs AT_2 se trouvent, eux aussi, dans de nombreux tissus, mais, jusqu'à présent, ils n'ont pas été associés à l'homéostasie cardiovasculaire. L'irbésartan n'a essentiellement aucune affinité pour les récepteurs AT_2.

L'irbésartan 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

Irbésartan

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

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

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

L'effet antihypertenseur de l'irbésartan 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'irbésartan a semblé se maintenir pendant plus d'un an. Des études contrôlées ont révélé que la fréquence cardiaque moyenne est restée essentiellement inchangée chez les patients traités par l'irbésartan.

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

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

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

Hydrochlorothiazide

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

Irbésartan et hydrochlorothiazide

Les composants d'irbésartan et hydrochlorothiazide 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'irbésartan 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 irbésartan et hydrochlorothiazide s'est maintenu pendant > 1 an.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan

Irbésartan	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	Clairance (mL/minute)	Volume de distribution (L)
Dose unique moyenne	1,5 - 2	11 -15	plasmatique 157 – 176 rénale 3,0 – 3,5	53 - 93

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques de l'hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide	T_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	Clairance (mL/minute)	Volume de distribution (L/kg)
Dose unique moyenne	1,5 - 2	5 - 15	plasmatique 192- 343 rénale (inchangée)	1,5 - 4,2

Irbésartan

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

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

Absorption

L'irbésartan 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'irbésartan 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'irbésartan se situe entre 53 et 93 litres.

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

Métabolisme

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

Élimination

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

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

Hydrochlorothiazide

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

Absorption

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

Distribution

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta, mais non la barrière 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'irbésartan 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'irbésartan par suite de l'administration répétée de doses orales à des patients souffrant de cirrhose du foie légère ou 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 sujets atteints d'insuffisance rénale, de quelque gravité que ce soit, y compris chez les patients sous hémodialyse. Toutefois, on a noté des variations marquées chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

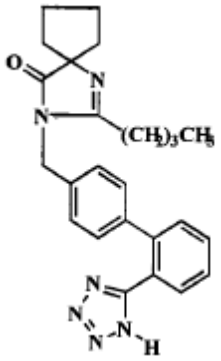
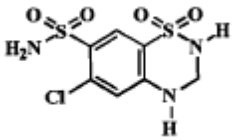
Les comprimés IRBESARTAN HCT (irbésartan et hydrochlorothiazide) peuvent être entreposés entre 15 et 30 °C.

Parte 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

Dénomination commune des substances médicamenteuses : irbésartan et hydrochlorothiazide

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

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Irbésartan et hydrochlorothiazide

Les effets antihypertenseurs des comprimés irbésartan et hydrochlorothiazide ont été évalués lors de quatre études contrôlées par placebo, d'une durée de 8 à 12 semaines, chez 1914 patients souffrant

d'hypertension légère ou modérée. Ces patients ont été randomisés pour recevoir une association à dose fixe d'irbésartan (37,5 à 300 mg) et d'hydrochlorothiazide (6,25 à 25 mg). Lors d'une étude factorielle, on a comparé toutes les associations irbésartan / hydrochlorothiazide (37,5/6,25 mg, 100/12,5 mg et 300/25 mg ou placebo). Lors d'une autre étude, on a comparé les associations irbésartan / 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 irbésartan / hydrochlorothiazide (75/12,5 mg et 150/12,5 mg) ou un placebo. Une autre étude a porté sur les effets de l'ajout de l'irbésartan (75 mg) chez des patients recevant l'hydrochlorothiazide en monothérapie (25 mg) dont la tension artérielle n'était pas maîtrisée.

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

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

L'effet antihypertenseur a été le même chez les hommes et les femmes de même que chez les patients âgés de plus ou de moins de 65 ans. Chez les patients de race noire, l'effet antihypertenseur de l'hydrochlorothiazide en monothérapie a été plus marqué que chez les patients de race blanche, alors que celui de l'irbésartan a été moins important.

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'irbésartan et d'hydrochlorothiazide dans le traitement initial de l'hypertension grave (définie par une tension artérielle diastolique [TAD] moyenne en position assise ≥ 110 mm Hg, confirmée par deux mesures prises à différentes occasions, en l'absence de traitement antihypertenseur). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide (150/12,5 mg) ou l'irbésartan (150 mg), une fois par jour. On a suivi ces patients afin d'évaluer la réponse de la tension artérielle. Après une semaine, la dose initiale de l'association irbésartan / hydrochlorothiazide a été augmentée à 300/25 mg et celle de l'irbésartan, à 300 mg. Le point d'aboutissement 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 point d'aboutissement additionnel à l'appui, on a comparé, dans chaque groupe de traitement, le pourcentage de patients dont la tension artérielle était maîtrisée, définie par l'atteinte simultanée d'une TAD en position assise < 90 mm Hg et d'une TAS en position assise < 140 mm Hg.

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 (irbésartan et hydrochlorothiazide, n = 468) ou l'irbésartan 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 irbésartan et hydrochlorothiazide menée chez des sujets souffrant d'hypertension grave

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

Résultats de l'étude

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

Tableau 8 : Résultats à la 5e semaine de l'étude clinique sur irbésartan / hydrochlorothiazide, menée

chez des sujets souffrant d'hypertension grave

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

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Il s'agissait d'une étude comparative transversale à dose unique sur la bioéquivalence d'IRBESARTAN HCT, avec des comprimés de 300 mg/25 mg en comparaison avec des comprimés de [Pr]Avalide® 300 mg/25 mg (irbésartan / hydrochlorothiazide) chez 29 volontaires sains de sexe masculin âgés de 21 à 45 ans à jeun.

Tableau 9 : Récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité

Irbésartan (1 x 300 mg irbésartan/25 mg hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Ratio des moyennes géométriques**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng·h/ml)	16458,3 17180,8 (30,9)	17739,2 18685,4 (33,9)	92,8	87,4 - 98,5
AUC_∞ (ng·h/ml)	19201,6 19784,0 (27,1)	20889,4 21546,7 (28,3)	91,9	86,1 - 98,2

Irbésartan (1 x 300 mg irbésartan/25 mg hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Ratio des moyennes géométriques**	**Intervalle de confiance à 90 %**
C_{MAX} (ng/ml)	3939,8 4151,6 (33,6)	3276,1 3454,6 (35,3)	120,3	108,6 - 133,1
T_{MAX} [3] (h)	1,0 (0,5 – 4,0)	1,0 (0,5 – 5,0)		
$T_{1/2}$ [4] (h)	10,5 (26,5)	11,3 (31,8)		

[1] Les comprimés IRBESARTAN HCT sont fabriqués pour Sivem Produits Pharmaceutiques ULC
[2] Les comprimés Avalide® de sanofi-aventis Canada Inc. ont été achetés au Canada
[3] Exprimé en tant que médiane (intervalle) seulement
[4] Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement

Tableau 10 : Récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité

Hydrochlorothiazide Comprimé de 1 x 300 mg/25 mg (irbésartan / hydrochlorothiazide) De données mesurées Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (Coefficient de variation [CV] %)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Ratio des moyennes géométriques**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng·h/ml)	966,66 979,84 (17,1)	949,48 970,94 (19,2)	101,8	94,6 – 109,6
AUC_∞ (ng·h/ml)	1009,67 1022,79 (16,6)	990,52 1010,89 (18,5)	101,9	95,1 – 109,3
C_{max} (ng/ml)	168,46 173,57 (25,2)	166,31 172,97 (26,9)	101,3	90,7 – 113,1
T_{max} [3] (h)	1,75 (0,67 – 4,00)	1,50 (1,00 – 3,50)		
$T_{1/2}$ [4] (h)	9,94 (16,5)	9,96 (19,1)		

[1] Les comprimés IRBESARTAN HCT sont fabriqués pour Sivem Produits Pharmaceutiques ULC
[2] Les comprimés Avalide® de sanofi-aventis Canada Inc. ont été achetés au Canada
[3] Exprimé en tant que médiane (intervalle) seulement
[4] Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Irbésartan

Tableau 11 : Toxicité aiguë de l'irbésartan

Espèces	Sexe (n)	Voie d'administration	DL_{50} (mg/kg)
Souris	M (5) F (5)	orale	> 2000
Rat	M (5) F (5)	orale	> 2000
Souris	M (5) F (5)	intraveineuse	> 50
Rat	M (5) F (5)	intraveineuse	> 50
Souris	M (5) F (5)	intrapéritonéale	200 - 2000
Rat	M (5) F (5)	intrapéritonéale	200 - 2000

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

Irbésartan - hydrochlorothiazide

Tableau 12 : Toxicité aiguë de l'association irbésartan – hydrochlorothiazide

Espèce	Sexe (n)	Voie d'administration	DL_{50} (mg/kg)		
			Irbésartan	HCTZ	Irbésartan/ HCTZ
Souris	M (5) F (5)	orale	> 2000	> 4000	> 2000/4000
Rat	M (5)	orale	> 3000	> 500	> 3000/500

Aucun décès n'est survenu après l'administration de l'association irbésartan et hydrochlorothiazide à des doses allant jusqu'à la dose la plus élevée d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide (2000/4000 mg/kg chez les souris ou 3000/500 mg/kg chez les rats). On n'a observé aucun signe clinique ni modification du poids corporel lié au traitement. Au moment de la nécropsie, effectuée à la fin de la période d'observation de 14 jours, les examens pathologiques n'ont pas révélé de modifications induites par le traitement.

Toxicité subaiguë et chronique

Irbésartan

Tableau 13 : Toxicité subaiguë et chronique de l'irbésartan

Espèce / souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'admin.	Durée	Effets
TOXICITÉ SUBAIGUË					
Rat	M (10) F (10)	0, 30, 70, 150	orale	4 semaines	• L'irbésartan n'a induit qu'une légère diminution des taux d'hémoglobine (à 150 mg/kg) et une légère élévation de la glycémie (≥ 30 mg/kg) et des taux d'urée (≥ 70 mg/kg), de créatinine et de potassium (à 150 mg/kg), ainsi qu'une légère diminution des concentrations et de l'excrétion urinaires de Na^+ et de Cl^- (≥ 30 mg/kg).
Rat	M (10) F (10)	0, 0,8, 2, 5	IV	16 jours	• Très légère élévation des taux plasmatiques de Na^+ et de Cl^- (≥ 0,8 mg/kg/jour chez les mâles). • Très légère élévation des taux plasmatiques de K^+ et des taux d'ASAT, et une légère diminution du poids relatif des reins à des doses de 5 mg/kg/jour chez les mâles.
Singe	M (3) F (3)	0, 10, 30, 90	orale	4 semaines	• Hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliée à la dose (à partir de 30 mg/kg/jour).
Singe	M (3) F (3)	0, 250, 500, 1000	orale	4 semaines	• À des doses ≥ 250 mg/kg/jour, modifications au niveau des reins (hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire), du cœur (fibrose myocardique) et des paramètres érythrocytaires (légère anémie). • À 500 mg/kg/jour, nombre accru de plaquettes, taux plus élevés de fibrinogène et de neutrophiles et, à 1000 mg/kg/jour, également, détérioration de l'état de santé. • Un animal ayant reçu une dose de 250 mg/kg/jour a présenté les lésions cardiaques les plus graves et les modifications de l'ÉCG les plus marquées les 1er et 29e jours. Toutefois, on ne peut exclure le fait que ces lésions étaient déjà présentes.
Singe	M (3) F (3)	0, 0,8, 2, 5	IV	2 semaines	• L'irbésartan a entraîné une légère hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire chez 2/3 des femelles recevant 5 mg/kg/jour.

Espèce / souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'admin.	Durée	Effets
					• Un animal ayant reçu une dose élevée a présenté une hypertrophie cardiaque marquée avec des modifications notables de l'ÉCG, les 1er et 10e jours, ce qui permet de supposer la présence d'une lésion préexistante.
Rat	M (20) - F (20) [étude principale] M (10) - F (10) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et les groupes recevant des doses élevées] M (5) - F (5) [étude de toxicocinétique]	0, 10, 30, 90	orale	26 semaines	• Légère diminution du gain de poids chez les mâles recevant une dose de 90 mg/kg/jour (de -6 à -8 %). • Certains des changements notés pourraient être d'origine pharmacologique, mais aucun d'entre eux n'a de signification toxicologique claire. • On considère que la dose de 30 mg/kg/jour est celle qui ne semble entraîner aucun effet indésirable observable.
TOXICITÉ CHRONIQUE					
Rat	M (20) - F (20) [étude principale] M (10) - F (10) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et ceux	0, 0, 250, 500, 1000	orale	26 semaines	• Légère diminution du gain de poids sans aucune possibilité de renverser l'effet, quelle que soit la dose. • Modification des paramètres hématologiques et des paramètres de la biochimie du sang démontrant un effet sur les globules rouges et sur la fonction rénale, vraisemblablement associé à l'activité pharmacologique de l'irbésartan et qui est réversible. • L'hyperplasie et l'hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire chez les mâles (≥ 250 mg/kg/jour) et chez les femelles (≥ 500 mg/kg/jour) ont été partiellement réversibles.

Espèce / souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'admin.	Durée	Effets
	recevant des doses élevées] M (5) - F (5) [étude de toxicocinétique]				
Singe	M (5) - F (5) [étude principale] M (3) – F (3) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et ceux recevant une dose élevée]	0, 10, 30, 90	orale	6 mois	• L'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliée à la dose chez tous les animaux traités, a été partiellement réversible à la fin du traitement. • On a observé une légère diminution du gain de poids, reliée à la dose, à partir de 30 mg/kg/jour, et une légère anémie, à partir de 10 mg/kg/jour, qui ont été réversibles à la fin du traitement.
Singe	M (5) F (5)	0, 20, 100, 500	orale	52 semaines	• L'irbésartan a été bien toléré; on a considéré que la plupart des changements observés étaient dus à l'activité pharmacologique du médicament. • Diminution de la tension artérielle, reliée à la dose, à des doses ≥ 20 mg/kg/jour, associée à une nécrose du bout de la queue, vraisemblablement due à une diminution du débit sanguin à des doses de 500 mg/kg/jour. • Hyperplasie et hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliées à la dose chez tous les animaux traités, avec des modifications rénales dégénératives à des doses de 500 mg/kg/jour. • Légère diminution du gain de poids et des paramètres érythrocytaires à des doses ≥ 100 mg/kg/jour.

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

Toxicité subaiguë et chronique (suite)

Irbésartan – hydrochlorothiazide

Tableau 14 : Toxicité subaiguë et chronique de l'association irbésartan – hydrochlorothiazide

Espèce / souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'admin.	Durée	Effets
Rat	M (20) F (20)	0*/0**, 10/10, 90/90 90/0, 0/90	orale	6 mois	• L'exposition à l'HCTZ a été supérieure lorsque cet agent était administré en association avec l'irbésartan, que lorsqu'il était administré seul. • Réduction légère et modérée du gain de poids chez les femelles et les mâles, respectivement, recevant une dose élevée (90/90 mg/kg). • Légères diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des érythrocytes chez les femelles ayant reçu la dose élevée du traitement d'association (90/90). • Lors de l'administration de la dose élevée du traitement d'association, on a noté de légères élévations de l'azote uréique et de la phosphatase alcaline (mâles); de légères diminutions des concentrations sériques de potassium et de calcium (12^{e} semaine); et des diminutions légères ou modérées des taux sériques de cholestérol et de triglycérides. • Lors de l'administration de la faible dose du traitement d'association, on a noté de légères diminutions des taux sériques de cholestérol, de triglycérides et de potassium. • Légères élévations du pH de l'urine; concentrations nettement plus faibles des protéines urinaires chez le groupe recevant la dose élevée du traitement d'association. • Baisse du poids du cœur chez les mâles et les femelles recevant des doses de 10/10, 90/90 et 90/0. • Baisse du poids du foie, chez les mâles. • Hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires. • Débit urinaire accru.

Espèce / souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'admin.	Durée	Effets
					• Élévation du poids des reins, chez les femelles. • À la nécropsie, on a noté, chez tous les groupes traités, une décoloration des glandes de l'estomac, liée à une nécrose de coagulation en foyer ou à une ulcération de la muqueuse, l'incidence étant légèrement plus élevée chez les rats ayant reçu la dose élevée du traitement d'association.
Singe	M (20) F (20)	0*/0**, 10/10, 90/90 0/90, 90/0	orale	6 mois	• L'exposition à l'HCTZ a été d'environ 60 % supérieure lorsque cet agent était administré en association avec l'irbésartan que lorsqu'il était administré seul. • Légère réduction du gain de poids chez les mâles recevant la dose élevée du traitement d'association (90/90). • Réduction légère ou modérée des concentrations moyennes d'hémoglobine, d'hématocrite et d'érythrocytes dans le groupe recevant la dose élevée du traitement d'association (90/90). • Élévations modérées de l'azote uréique; élévations légères ou modérées de la créatinine; diminutions légères ou modérées des concentrations moyennes de sodium, de potassium et de chlorure. • Hypertrophie/hyperplasie légère ou modérée de l'appareil juxtaglomérulaire [chez tous les animaux recevant l'irbésartan en monothérapie ou en association].

* Irbésartan

** Hydrochlorothiazide

Génotoxicité

Irbésartan

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

Irbésartan/hydrochlorothiazide

Lors des tests *in vitro* standard, l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide n'ont exercé aucun effet mutagène (épreuve du dénombrement cellulaire Ames et essais sur la mutation des gènes de cellules mammifères d'hamsters chinois). On a obtenu des résultats négatifs lors de tests menés avec l'association irbésartan et hydrochlorothiazide sur l'induction des aberrations chromosomiques (*in vitro* - test de typage des lymphocytes humains; *in vivo* - test des micronoyaux chez la souris).

Hydrochlorothiazide

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

Irbésartan

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

Irbésartan et hydrochlorothiazide

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

Hydrochlorothiazide

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

Toxicité pour la reproduction et le développement

Irbésartan

Les études menées chez des rats mâles et femelles ont montré que la fertilité et la reproduction n'ont

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

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

Irbésartan et hydrochlorothiazide

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

17 Monographies de produit de soutien

[Pr]AVALIDE®, comprimés d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide, 150/12.5 mg et 300/12.5 mg, numéro de contrôle de la présentation 295055, Monographie de produit, sanofi-aventis Canada Inc. (2025-07-25).

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

[Pr]IRBESARTAN HCT

Comprimés d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **IRBESARTAN HCT**. 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'**IRBESARTAN HCT**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

IRBESARTAN HCT ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Prendre IRBESARTAN HCT 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 IRBESARTAN HCT, arrêtez le traitement par ce médicament et communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible.

À quoi sert IRBESARTAN HCT :

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

Comment fonctionne IRBESARTAN HCT :

IRBESARTAN HCT est une combinaison de deux médicaments : l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide :

- L'irbésartan est un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine (BRA). L'irbésartan abaisse la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique, un médicament qui incite les reins à éliminer une quantité accrue d'urine, ce qui a pour effet d'abaisser la tension artérielle.

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

Les ingrédients d'IRBESARTAN HCT sont :

Ingrédients médicinaux: irbésartan et hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux: Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, monohydrate de lactose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc.

Les comprimés IRBESARTAN HCT à 150/12,5 mg et à 300/12,5 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer jaune.

Les comprimés IRBESARTAN HCT à 300/25 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer noir.

IRBESARTAN HCT se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Les comprimés pelliculés d'IRBESARTAN HCT sont ovales, biconvexes, offerts en trois concentrations différentes :

Les comprimés de 150 mg/12,5 mg sont de couleur abricot, qui portent l'inscription 150H sur un côté.
Les comprimés de 300 mg/12,5 mg sont de couleur abricot, qui portent l'inscription 300H sur un côté.
Les comprimés de 300 mg/25 mg sont de couleur rose foncé, qui portent l'inscription 300 sur un côté et 25H sur l'autre côté.

Ne prenez pas IRBESARTAN HCT si vous :

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

  parce que le lactose est un ingrédient non médicinal d'IRBESARTAN HCT.

IRBESARTAN HCT 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 de prendre IRBESARTAN HCT, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez présenté une réaction allergique aux médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, quels qu'ils soient, notamment aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
- êtes allergique à la pénicilline;

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

Autres mises en garde à connaître :

Risque de cancer de la peau :

- IRBESARTAN HCT 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 IRBESARTAN HCT pour plusieurs années (plus de 3 ans) ou à des doses élevées.
- Pendant votre traitement avec IRBESARTAN HCT :
    - Inspectez régulièrement votre peau pour tout changement suspect. Inspectez les zones qui sont le plus exposées au soleil comme le visage, les oreilles, les épaules, le torse et le dos.
    - 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.

Dommages soudains aux yeux :

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

Si votre vision change, arrêtez de prendre IRBESARTAN HCT 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 IRBESARTAN HCT. 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 IRBESARTAN HCT.

Avant une chirurgie ou une anesthésie générale (même chez le dentiste), informez le médecin ou le dentiste que vous suivez un traitement par IRBESARTAN HCT, 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 IRBESARTAN HCT et obtenez une aide médicale immédiate si vous présentez des symptômes d'une réaction allergique.

Conduite automobile et utilisation de machines dangereuses : attendez de voir quelle sera votre réponse avec IRBESARTAN HCT 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 les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec IRBESARTAN HCT :

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

- les antihypertenseurs, dont les diurétiques, les produits renfermant de l'aliskirène (p. ex. le RASILEZ®), ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
- les suppléments de calcium ou de vitamine D;
- les corticostéroïdes utilisés pour traiter les douleurs et l'enflure articulaires ainsi que d'autres problèmes;
- la digoxine, un médicament pour le coeur;
- les médicaments qui ralentissent ou accélèrent le péristaltisme intestinal, notamment l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone;
- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, notamment la carbamazépine et le topiramate;
- les médicaments contre la goutte, notamment l'allopurinol et le probénécide;
- les médicaments hyperglycémiants, 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 IRBESARTAN HCT :

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

Dose habituelle :

1 comprimé par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'IRBESARTAN HCT, 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'IRBESARTAN HCT :

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

Parmi les effets indésirables possibles, citons les suivants :

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

IRBESARTAN HCT 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	
Fréquent			
Baisse ou augmentation du niveau de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire, malaise général		X	
Œdème : enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des chevilles, des pieds, du visage et des voies respiratoires		X	
Hypotension (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		
Augmentation du taux de créatine kinase : des analyses sanguines peuvent révéler une augmentation du taux d'une enzyme mesurant les atteintes musculaires (créatine kinase)			X
Cancer de la peau autre que le mélanome : bosse ou tache		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	
rougeâtre sur la peau, qui reste présente et évolue pendant plusieurs semaines. Les bosses cancéreuses sont rouges ou roses, fermes et se transforment parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont habituellement plates et écailleuses.			
Tachycardie (battements de cœur anormalement rapides)		X	
Peu fréquent			
Réaction allergique : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			X
Hausse du taux de sucre dans le sang : mictions fréquentes, soif et faim	X		
Troubles des reins : changement de la fréquence des urines, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		X	
Troubles du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		X	
Rare			
Baisse du taux des plaquettes sanguines : ecchymoses, saignements, fatigue, faiblesse, petits points violets ou rouges sous la peau		X	
Baisse du taux de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, malaises, douleurs et symptômes semblables à ceux de la grippe		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	
Gastro-intestinal : **Angio-oedème intestinal :** enflure de l'intestin accompagnée de symptômes comme des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée		X	
Rhabdomyolyse (dégradation du muscle endommagé) : douleur musculaire inexplicable, sensibilité ou faiblesse des muscles, urines brun foncé		X	
Très rare			
Détresse respiratoire aiguë (inflammation du tissu pulmonaire ou excès de liquide dans les poumons) : essoufflement important, difficulté à respirer, fièvre, faiblesse, confusion			X
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique): 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
Inconnue			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges dans le sang): fatigue, perte d'énergie, pâleur, faiblesse, essoufflement		X	
Yeux :			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	
- Myopie (vision de près) : vision floue, difficulté à se concentrer sur des objets éloignés, besoin de plisser les yeux, maux de tête causés par la fatigue oculaire, fatigue oculaire **- Glaucome** (hausse de la pression interne dans vos yeux) : douleur aux yeux et à la tête, gonflement ou rougeur dans ou autour de l'œil, changements de vision, vision trouble ou floue, perte soudaine de la vue **- Épanchement choroïdien** (accumulation de liquide dans l'œil) : taches aveugles, douleur aux yeux, rougeur de l'œil, vision trouble, sensibilité à la lumière			
Inflammation du pancréas : douleur abdominale persistante et qui empire lorsque vous vous allongez, nausée, vomissement		X	
Hypoglycémie (baisse du taux de sucre dans le sang) : transpiration, faiblesse, faim, étourdissements, tremblements, maux de tête			X
Troubles de la peau: 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-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (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.

Entreposage :

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

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

Pour en savoir davantage au sujet d'IRBESARTAN HCT :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.sivem.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-788-3153.

Le présent dépliant a été rédigé par Sivem Produits Pharmaceutiques ULC

Date d'approbation : 2026-03-05