RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 150/12,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'irbésartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 7,8 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé abricot, ovale, biconvexe, avec la gravure 150H sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
Cette association à dose fixe est indiquée chez les patients adultes dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'irbésartan seul ou l'hydrochlorothiazide seul (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz peut être pris en une prise par jour, pendant ou en dehors des repas.
Une adaptation des doses de chacun des composants pris individuellement (irbésartan et hydrochlorothiazide) peut être recommandée.

La substitution de la monothérapie par l'association fixe sera envisagée si elle est cliniquement appropriée :

- Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 150/12,5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée avec l'hydrochlorothiazide seul ou 150 mg d'irbésartan seul.
- Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 300/12,5 mg peut être administré aux patients dont la tension artérielle n'est pas correctement maîtrisée sous irbésartan 300 mg ou Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 150/12,5 mg.
- Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 300/25 mg peut être administré aux patients dont la tension artérielle n'est pas correctement maîtrisée sous Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 300/12,5 mg.

Des doses supérieures à 300 mg d'irbésartan/25 mg d'hydrochlorothiazide par jour ne sont pas recommandées. Si nécessaire, Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz peut être administré avec un autre médicament antihypertenseur (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Populations particulières

Insuffisance rénale

En raison de la présence d'hydrochlorothiazide, Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Les diurétiques de l'anse sont préférables aux thiazidiques dans cette population.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est ≥ 30 ml/min (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz n'est pas indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Les thiazidiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.3).

Personnes âgées

Aucune adaptation de la dose d'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz n'est nécessaire chez la personne âgée.

Population pédiatrique

L'utilisation d'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents, car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances activesou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à une autre substance dérivée des sulfamides (l'hydrochlorothiazide est une substance dérivée des sulfamides).

- Deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Hypokaliémie réfractaire; hypercalcémie.
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.
- L'utilisation concomitante d'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension - patients hypovolémiques
Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz a rarement été associé à une hypotension symptomatique chez les patients hypertendus sans autre facteur de risque d'hypotension. Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou une hypovolémie secondaire à un traitement diurétique, une alimentation hyposodée, une diarrhée ou des vomissements. Ces anomalies doivent être corrigées avant l'initiation du traitement par Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz

Sténose de l'artère rénale - Hypertension artérielle rénovasculaire
Il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale quand des patients, qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère irriguant un rein fonctionnel unique, reçoivent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Bien que l'on n'ait pas de données de ce type avec l'utilisation d'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz, on devrait s'attendre à un effet similaire.

Insuffisance rénale et transplantation rénale
Quand Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz est utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, un contrôle périodique des taux sériques de potassium, de créatinine et d'acide urique est recommandé. Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente. Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3).
Une hyperazotémie liée à la prise de diurétiques thiazidiques peut survenir chez des patients atteints d'une altération de la fonction rénale. Une adaptation de la dose n'est pas nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 30 ml/min. Cependant, chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min mais < 60 ml/min), cette association à dose fixe doit être administrée avec précaution.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
Il a été prouvé que l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmentait le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale

aiguë). Le double blocage du SRAA, entraîné par l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène n'est donc par conséquent pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).
Si un traitement par double blocage est considéré comme étant absolument nécessaire, son recours ne pourra se faire que sous la surveillance médicale étroite d'un spécialiste. Il conviendra également de réaliser des contrôles fréquents pour surveiller la fonction rénale, la quantité d'électrolytes dans le sang et la tension artérielle des patients.
Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

Angioedème intestinal
Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [y compris irbésartan] (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, irbésartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en oeuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Insuffisance hépatique
Il convient d'utiliser les thiazidiques avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une maladie évolutive du foie car des altérations, même discrètes, de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique. Il n'existe pas de données cliniques disponibles avec Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz chez les patients insuffisants hépatiques.

Sténose de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique
Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Hyperaldostéronisme primaire
Les patients avec hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. En conséquence, l'utilisation d'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz n'est pas recommandée.

Effets métaboliques et endocriniens
Les thiazidiques sont susceptibles d'entraîner une intolérance au glucose. Un diabète sucré latent peut se révéler à l'occasion d'un traitement par thiazidique.
L'irbésartan peut induire une hypoglycémie, en particulier chez les patients diabétiques. Chez les patients traités par insuline ou antidiabétiques, une surveillance appropriée de la glycémie doit être envisagée ; un ajustement de la dose d'insuline ou des antidiabétiques peut être nécessaire lorsque cela est indiqué (voir rubrique 4.5).

Des augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides ont été observées sous traitement par diurétiques thiazidiques. Cependant, à la dose de 12,5 mg de hydrochlorothiazide, des effets minimes voir aucun effet ont été signalés.
Le traitement par thiazidiques peut entraîner une hyperuricémie ou déclencher une goutte franche chez certains patients.

Equilibre hydroélectrolytique
Comme pour tout patient sous traitement diurétique, une surveillance régulière des électrolytes sériques sera effectuée à intervalles appropriés.
Les thiazidiques, dont l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre hydroélectrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte d'un déséquilibre hydroélectrolytique sont sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs musculaires ou crampes, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements.
L'hypokaliémie induite par les thiazidiques, peut être réduite par l'association de ces diurétiques à l'irbésartan. Le risque d'hypokaliémie est plus important chez les patients porteurs d'une cirrhose hépatique, chez les patients présentant une diurèse importante, chez les patients qui reçoivent des prises orales inadéquates d'électrolytes et chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes ou par l'ACTH.
Inversement, une hyperkaliémie peut survenir du fait de l'irbésartan, composant d'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz, en particulier en présence d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque et de diabète sucré. Un contrôle approprié du potassium sérique chez ces patients à risque est recommandé. Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments en potassium ou les substituts salés contenant du potassium doivent être administrés avec prudence avec Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz (voir rubrique 4.5).
Il n'est pas démontré que l'irbésartan puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. Une déplétion chlorée est en général peu importante et dans la plupart des cas, ne requiert aucun traitement.
Les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et provoquer une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de désordre connu du métabolisme calcique. Une hypercalcémie importante peut être le symptôme d'une hyperparathyroïdie masquée. Les thiazidiques doivent être interrompus avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.
Une augmentation de l'élimination urinaire du magnésium ayant été démontrée avec les thiazidiques, il peut en résulter une hypomagnésémie.

Cancer de la peau non mélanome
Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler

rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

Lithium
L'association du lithium et de Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Test antidopage
Ce médicament contient de l'hydrochlorothiazide, principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Général
Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou, rarement, à une insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.5). Comme avec n'importe quel agent antihypertenseur, une baisse brutale de la pression artérielle chez des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.
Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez des patients avec ou sans antécédents allergiques ou d'asthme bronchique. Cependant, ces réactions allergiques sont plus vraisemblables chez les patients présentant de tels antécédents.
Des cas d'exacerbation ou d'activation de lupus érythémateux disséminé ont été rapportés lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques.
Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Si de telles réactions surviennent durant le traitement, il est recommandé d'arrêter celui-ci. Si la reprise du traitement par diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Grossesse
Le traitement par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARAII) ne doit pas être débuté au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Mises en garde spéciales concernant les excipients
Ce médicament contient du lactose et du sodium.
Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé
Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. L'hydrochlorothiazide est un sulfamide mais seuls des cas isolés de glaucome aigu à angle fermé ont été signalés jusqu'à présent avec cette substance. Les symptômes incluent l'apparition soudaine d'une réduction de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent généralement dans les heures ou les semaines qui suivent le début du traitement. En l'absence de traitement, un tel glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte de vision irréversible. La première mesure à prendre consiste à arrêter de prendre le médicament en cause le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide devra peut-être être envisagé si la pression intraoculaire reste non maîtrisée. Il se peut qu'un antécédent d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline constitue un facteur de risque de présenter un glaucome aigu à angle fermé (voir rubrique 4.8).

Toxicité respiratoire aiguë
De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Autres antihypertenseurs
L'effet antihypertenseur d'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz peut être augmenté lors de l'utilisation simultanée d'autres antihypertenseurs. L'irbésartan et l'hydrochlorothiazide (à des doses allant jusqu'à 300 mg d'irbésartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide) ont été administrés sans problème de tolérance avec d'autres antihypertenseurs dont les antagonistes calciques et les bêtabloquants. Un traitement préalable par des diurétiques à dose élevée peut provoquer une hypovolémie et un risque d'hypotension lorsqu'un traitement par l'irbésartan avec ou sans diurétiques thiazidiques est instauré, sauf si la déplétion volémique est préalablement corrigée (voir rubrique 4.4).

Les résultats obtenus lors d'essais cliniques ont indiqué que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), entraîné par l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène, était lié à une fréquence accrue d'événements indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et la diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), par rapport à lorsqu'un agent bloquant le SRAA est utilisé en monothérapie (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Lithium
Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été rapportées avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. A ce jour, des effets similaires ont été très rarement rapportés avec l'irbésartan. De plus, la clairance rénale du lithium étant réduite par les thiazidiques, le risque de toxicité du lithium est majoré avec Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz. Par conséquent, l'association de lithium et d'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz est déconseillée (voir rubrique 4.4). Si cette association se révèle nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

Médicaments modifiant la kaliémie
La déplétion potassique due à l'hydrochlorothiazide est atténuée par l'effet épargneur de potassium de l'irbésartan. Cependant, on peut s'attendre à ce que cet effet de l'hydrochlorothiazide sur la kaliémie soit potentialisé par d'autres médicaments qui induisent une perte potassique ou une hypokaliémie (tels que les diurétiques hypokaliémiants, les laxatifs, l'amphotéricine B, le carbenoxolone, la pénicilline G sodique). A l'inverse, en se fondant sur l'expérience acquise avec les autres médicaments intervenant sur le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante de Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz avec des diurétiques d'épargne potassique, une supplémentation en potassium, des sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium plasmatique (par exemple héparine sodique) peut donner lieu à une élévation de la kaliémie.Il est recommandé une surveillance adéquate du potassium sérique chez les patients à risque (voir rubrique 4.4).

Médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations de la kaliémie
Un dosage régulier de la kaliémie est recommandé lorsqu'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz est administré avec des médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations des concentrations sériques de potassium (par exemple digitaliques, anti-arythmiques).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Lorsque les antagonistes de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (c'est à dire les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs), une atténuation de l'effet anti-hypertenseur peut se produire.

Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'utilisation concomitante des antagonistes de l'angiotensine II et des anti-inflammatoires non stéroïdiens peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale, avec une

possibilité d'insuffisance rénale aiguë, et une augmentation du potassium sérique en particulier chez les patients présentant une fonction rénale préalablement altérée. L'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique, puis périodiquement.

Répaglinide
L'irbésartan a le potentiel d'inhiber l'OATP1B1. Dans une étude clinique, il a été rapporté que l'irbésartan augmentait la C_{max} et l'ASC du répaglinide (substrat de l'OATP1B1) de 1,8 fois et 1,3 fois, respectivement, lorsqu'il était administré 1 heure avant le répaglinide. Dans une autre étude aucune interaction pharmacocinétique pertinente n'a été rapportée lorsque les deux médicaments étaient administrés conjointement. Par conséquent, une adaptation de dose du traitement antidiabétique tel que le répaglinide peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).

Autres informations sur les interactions de l'irbésartan
Dans les études cliniques, la pharmacocinétique de l'irbésartan n'a pas été modifiée par l'administration simultanée d'hydrochlorothiazide. L'irbésartan est principalement métabolisé par le CYP2C9 et dans une moindre mesure par glucuronidation. Il n'a pas été observé d'interactions pharmacocinétique et pharmacodynamique significatives quand l'irbésartan a été administré simultanément avec la warfarine, un médicament métabolisé par le CYP2C9. Les effets des inducteurs du CYP2C9, tels que la rifampicine, sur la pharmacocinétique de l'irbésartan n'ont pas été évalués. La pharmacocinétique de la digoxine n'a pas été altérée par l'administration simultanée d'irbésartan.

Autres informations sur les interactions de l'hydrochlorothiazide
Les médicaments suivants peuvent avoir une interaction lorsqu'ils sont administrés simultanément avec les diurétiques thiazidiques :

Alcool
Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.

Antidiabétiques (médicaments oraux et insulines)
Un ajustement de la dose de l'antidiabétique peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).

Résines (colestyramine et colestipol)
L'absorption de l'hydrochlorothiazide est altérée en présence de résines échangeuses d'anions. Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz doit se prendre au moins une heure avant ou quatre heures après ces médicaments.

Corticostéroïdes, ACTH
Une déplétion électrolytique, et en particulier, une hypokaliémie, peut être aggravée.

Digitaliques
L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les thiazidiques favorise l'apparition de troubles du rythme cardiaque induits par les digitaliques (voir rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens
L'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien peut réduire les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques chez certains patients.

Amines vasopressives (par exemple noradrénaline)
L'effet des amines vasopressives peut être atténué, mais pas suffisamment pour en exclure l'usage.

Myorelaxants non-dépolarisants (par exemple tubocurarine)
L'effet des myorelaxants non-dépolarisants peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.

Médicaments hypo-uricémiants
Un ajustement de la dose des médicaments hypo-uricémiants peut s'avérer nécessaire puisque l'hydrochlorothiazide peut élever le taux d'acide urique sérique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Sels de calcium
En réduisant l'élimination du calcium, les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la calcémie. Dans le cas où une supplémentation calcique ou des médicaments épargneurs de calcium (par exemple traitement par la vitamine D) doivent être prescrits, il est nécessaire de surveiller le taux de calcium sérique et d'adapter la dose du calcium en fonction des résultats.

Carbamazépine
L'utilisation concomitante de carbamazépine et d'hydrochlorothiazide a été associée à un risque d'hyponatrémie symptomatique. En cas d'utilisation concomitante de ces deux substances, la concentration en électrolyte doit être surveillée. Dans la mesure du possible, il est préférable d'utiliser une autre classe de diurétiques.

Autres interactions
L'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide peut être augmenté par les thiazidiques. Les agents anticholinergiques (tels que l'atropine, le beperidene) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques par diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vitesse de vidange gastrique. Les thiazidiques peuvent augmenter le risque d'effets indésirables de l'amantadine. Les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques (tels que cyclophosphamide, methotrexate) et potentialisent leurs effets myélosuppressifs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) :

L'utilisation des ARAII est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC lors du 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement avec un ARAII soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition à un traitement par ARAII au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entrainer une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).
En cas d'exposition aux ARAII à partir du 2ème trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie foetale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute du crâne.
Les nouveau-nés de mère traitée par un ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide
Il y a peu d'expérience sur l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, en particulier au cours du 1er trimestre. Les études animales sont insuffisantes.
L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2ème et 3ème trimestres peut compromettre la perfusion placentaire et provoquer des effets foetaux ou néonatals comme un ictère, des perturbations électrolytiques et des thrombocytopénies.
L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter les oedèmes gestationnels, l'hypertension gestationnel ou les préeclampsies à cause du risque de déplétion volumique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.
L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension chez la femme enceinte, excepté les rares situations où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Etant donné qu'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz contient de l'hydrochlorothiazide, il n'est pas recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse. En prévision d'une grossesse, un autre traitement sera mis en place.

<u>Allaitement</u>
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII)
Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation d'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz au cours de l'allaitement,

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz n'est pas recommandé. Il est conseillé d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en particulier pour l'allaitement des nouveau-nés et des prématurés.

On ne sait pas si l'irbésartan ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.
Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez le rat indiquent que l'irbésartan ou ses métabolites sont excrétés dans le lait (voir rubrique 5.3).

Hydrochlorothiazide
L'hydrochlorothiazide est excrété en faibles quantités dans le lait maternel. Les thiazides à doses élevées induisant une diurèse intense peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation d'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz n'est pas recommandée pendant l'allaitement. Si Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent rester les plus faibles possible.

Fertilité
L'irbésartan n'a pas influé sur la fécondité de rats traités, ni sur celles de leurs descendants, jusqu'aux doses provoquant les premiers signes de toxicité parentale (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En se basant sur ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable qu'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz affecte l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en compte que des vertiges ou de la fatigue peuvent survenir lors du traitement.

4.8 Effets indésirables

Association irbésartan/hydrochlorothiazide :
Sur les 898 patients hypertendus traités par différentes doses de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide (éventail des doses : 37,5 mg/6,25 mg à 300 mg/25 mg) dans plusieurs essais contrôlés par placebo, 29,5 % ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient l'étourdissement (5,6 %), la fatigue (4,9 %), les nausées/vomissements (1,8 %) et les anomalies de la miction (1,4 %). Une élévation des concentrations d'azote uréique sanguin (AUS) (2,3 %) ainsi que de créatine kinase (1,7 %) et de créatinine (1,1 %) était également fréquemment observée.

Le Tableau 1 résume les effets indésirables signalés spontanément et recensés lors des essais contrôlés par placebo.
La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante :
très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1.000, < 1/100); rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000); très rare (< 1/10.000) ; fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables signalés spontanément et recensés lors des essais contrôlés par placebo		
Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effet indésirable**
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	cas de réactions d'hypersensibilité de type angio-œdème, éruption cutanée, urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	hyperkaliémie
Affections du système nerveux	Fréquent	étourdissement
	Peu fréquent	hypotension orthostatique
	Fréquence indéterminée	céphalée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquence indéterminée	acouphène
Affections cardiaques	Peu fréquent	syncope, hypotension, tachycardie, œdème
Affections vasculaires	Peu fréquent	bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	nausées/vomissements
	Peu fréquent	diarrhée
	Fréquence indéterminée	dyspepsie, dysgueusie
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	ictère
	Fréquence indéterminée	hépatite, anomalies de la fonction hépatique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	gonflement des extrémités
	Fréquence indéterminée	arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	miction anormale
	Fréquence indéterminée	altération de la fonction rénale, y compris cas isolés d'insuffisance rénale chez des patients à risque (voir rubrique 4.4)
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	dysfonction sexuelle, modification de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	fatigue
Investigations	Fréquent	élévation des concentrations d'azote uréique sanguin (AUS) ainsi que de créatinine et de créatine kinase dans le sang
	Peu fréquent	baisse des concentrations sériques de potassium et de sodium

Information complémentaire sur chaque composant :
Outre les effets indésirables énumérés ci-dessus pour le produit contenant l'association, d'autres effets indésirables préalablement signalés pour l'une des deux substances actives peuvent faire partie des effets indésirables éventuels d' Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz. Les tableaux 2 et 3 ci-dessous rendent compte des effets indésirables signalés pour chacune des substances contenues dans Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés lors de l'utilisation d'irbésartan en monothérapie		
Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effet indésirable**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	douleur dans la poitrine
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	réaction anaphylactique y compris le choc anaphylactique
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	thrombocytopénie, anémie
Affections du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	hypoglycémie
Troubles gastro-intestinaux	Rare	angioedème intestinal

Tableau 3 : Effets indésirables signalés lors de l'utilisation d'hydrochlorothiazide en monothérapie		
Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effet indésirable**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	anémie aplasique, dépression médullaire, neutropénie/agranulocytose, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	vertige, paresthésie, sensation d'ébriété, agitation
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	vision trouble transitoire, xanthopsie, épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	arythmies cardiaques
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	détresse respiratoire (y compris inflammation et œdème pulmonaires)
	Très rare	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	pancréatite, anorexie, diarrhée, constipation, irritations gastriques, sialite, perte d'appétit
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	ictère (ictère cholestatique intrahépatique)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	réactions anaphylactiques, syndrome de Lyell, angéite nécrosante (vascularite,

		vascularite cutanée), réactions de type lupus érythémateux cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané, réaction de photosensibilité, éruption cutanée, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquence indéterminée	faiblesse, spasme musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée	néphrite interstitielle, altération de la fonction rénale
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Fréquence indéterminée	cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	fièvre
Investigations	Fréquence indéterminée	déséquilibre électrolytique (y compris hypokaliémie et hyponatrémie, voir rubrique 4.4), hyperuricémie, glycosurie, hyperglycémie, élévation des taux de cholestérol et de triglycérides

* Cancer de la peau non mélanome: D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Les événements indésirables dose-dépendants de l'hydrochlorothiazide (particulièrement les déséquilibres électrolytiques) peuvent être majorés lors d'une augmentation de la dose d'hydrochlorothiazide.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement en cas de surdosage par Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz. Le patient doit être placé sous étroite surveillance, un traitement symptomatique et le maintien des fonctions vitales sera instauré. Les mesures à prendre dépendent du temps passé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. Des mesures telles que l'induction de vomissements et/ou le lavage gastrique sont suggérées. Le charbon activé peut être utile dans le traitement du surdosage. Les dosages sanguins des électrolytes et de la créatinine devront être pratiqués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient devra être placé en decubitus et un remplissage volémique hydrosodé effectué rapidement.

Les signes cliniques les plus probables d'un surdosage par irbésartan seraient une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie pourrait également survenir.

Le surdosage par hydrochlorothiazide est associé à un déficit électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) ainsi qu'à une déshydratation résultant d'une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus courants d'un surdosage sont les nausées et la somnolence. L'hypokaliémie peut provoquer des spasmes musculaires et/ou aggraver les troubles du rythme cardiaque liés à l'utilisation concomitante de digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.

L'irbésartan n'est pas hémodialysable. La proportion d'hydrochlorothiazide éliminée par hémodialyse n'a pas été déterminée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II et diurétiques. Code ATC: C09DA04.

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz est l'association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-II, l'irbésartan, et d'un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'association de ces composants a un effet antihypertenseur additif, produisant une baisse de la pression artérielle plus importante que chacun de ces composants utilisés seuls.

L'irbésartan est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine-II (type AT1), actif par voie orale. Il bloque tous les effets de l'angiotensine-II faisant intervenir les récepteurs AT1, indépendamment de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine-II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine-II (AT1) provoque une élévation des taux plasmatiques de rénine et des taux d'angiotensine-II et une baisse de la concentration plasmatique d'aldostérone. La kaliémie n'est pas modifiée de façon significative par l'irbésartan seul aux doses recommandées en dehors des patients à risque de pertubation électrolytique (voir rubriques 4.4 et 4.5). L'irbésartan n'inhibe pas l'ECA (kininase-II), enzyme qui génère la formation d'angiotensine-II et qui dégrade également la bradykinine en métabolites inactifs. L'irbésartan ne nécessite pas d'activation métabolique pour être actif.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme d'action des diurétiques thiazidiques n'est pas complètement connu. Les thiazidiques agissent sur les mécanismes de réabsorption électrolytique par les tubules du rein en augmentant directement l'élimination du sodium et du chlore en quantité approximativement égales. En favorisant la diurèse, l'hydrochlorothiazide diminue le volume plasmatique, stimule l'activité de la rénine plasmatique, augmente la sécrétion d'aldostérone, avec pour conséquence l'augmentation de la kaliurèse, la perte de bicarbonate et la diminution de la kaliémie. L'administration concomitante d'irbésartan (probablement grâce au bloquage de l'axe

rénine-angiotensine-aldostérone) tend à réduire les pertes potassiques induites par ces diurétiques. La diurèse commence deux heures après une administration orale d'hydrochlorothiazide; elle atteint son maximum environ 4 heures après la prise pour se maintenir pendant environ 6 à 12 heures.

La baisse de la pression artérielle avec l'association irbésartan/hydrochlorothiazide est dose dépendante aux doses thérapeutiques recommandées. L'addition de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide à 300 mg d'irbésartan chez les patients mal contrôlés par la dose de 300 mg d'irbésartan seul, en une prise par jour, produit une baisse de la pression artérielle diastolique supplémentaire (24 heures après la prise) d'au moins 6,1 mm Hg, effet placebo déduit. L'association de 300 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide a permis une réduction globale de la pression artérielle pouvant atteindre 13,6/11,5 mm Hg (PAS/PAD), effet placebo déduit.

Des données cliniques limitées (7 sur 22 patients) suggèrent que les patients non contrôlés par l'association à la dose de 300 mg/12,5 mg peuvent répondre à une dose plus élevée de 300 mg/25 mg. Chez ces patients, une augmentation de l'effet antihypertenseur a été observé tant au niveau de la tension artérielle systolique (TAS) qu'au niveau de la tension artérielle diastolique (TAD) (respectivement 13,3 et 8,3 mmHg).

Une dose de 150 mg d'irbesartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, en une prise quotidienne, a permis une réduction moyenne de 12,9/6,9 mm Hg (PAS/PAD) (24 heures après la prise), effet placebo déduit, chez les patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée. L'effet maximum survient entre 3 et 6 heures. Lors d'un enregistrement ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), l'association de 150 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide en une seule prise par jour, a produit une baisse de la pression artérielle sur 24 heures avec une réduction moyenne sur 24 heures de 15,8/10,0 mm Hg (PAS/PAD), effet placebo déduit. Le rapport vallée-pic sous Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 150/12,5 mg était de 100%, mesures faites par l'enregistrement ambulatoire de la pression artérielle. Les rapports vallée-pic ont été respectivement de 68% et 76% sous Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 150/12,5 mg et Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 300/12,5 mg lorsque les mesures ont été prises dans le cabinet médical avec un brassard. Ces effets sur 24 heures ont été observés sans baisse excessive de la pression artérielle au pic et sont compatibles avec une réduction de la pression artérielle sûre et efficace, tout au long de l'intervalle de prise avec une administration quotidienne.

Chez les patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés par l'hydrochlorothiazide 25 mg seul, l'addition d'irbésartan a entraîné une réduction moyenne de PAS/PAD de 11,1/7,2 mm Hg.

L'effet antihypertenseur de l'irbésartan en association avec l'hydrochlorothiazide apparaît dès la première dose, il devient notable en 1 à 2 semaines, l'effet maximal étant observé 6 à 8 semaines après le début du traitement. Lors des études de suivi à long terme, les effets de l'irbésartan/hydrochlorothiazide se sont maintenus au delà d'un an. Quoique non

spécifiquement étudié avec Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz, un phénomène de rebond n'a pas été observé que ce soit avec l'irbésartan ou avec l'hydrochlorothiazide.

L'effet sur la morbidité et la mortalité de l'association de l'irbésartan et de l'hydrochlorothiazide n'a pas été étudié. Des études épidémiologiques ont montré que le traitement à long terme par l'hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

L'efficacité d'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz est indépendante de l'âge et du sexe. Comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, les patients hypertendus noirs présentent une réponse sensiblement plus faible à une monothérapie par irbésartan. Quand l'irbésartan est administré en association avec de faibles doses d'hydrochlorothiazide (telles que 12,5 mg par jour), la réponse antihypertensive des patients noirs se rapproche de celle des patients non noirs.

L'efficacité et la tolérance d'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz en traitement initial de l'hypertension artérielle sévère (définie par une PAD ≥ 110 mmHg) ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle et bras parallèles contre produit actif pendant 8 semaines. Au total, 697 patients ont été randomisés dans un rapport 2:1 soit dans le groupe irbésartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12,5 mg soit dans le groupe irbésartan 150 mg. Après une semaine de traitement, les doses reçues par les patients ont été systématiquement augmentées par titration forcée (avant d'évaluer la réponse à la dose plus faible), respectivement à irbésartan/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ou irbésartan 300 mg.

L'étude a recruté 58% d'hommes. L'âge moyen des patients était de 52,5 ans, 13% étaient âgés de 65 ans ou plus, et seulement 2% étaient agés de 75 ans ou plus. Douze pour cent (12%) des patients présentaient un diabète, 34% une hyperlipidémie et la patholgie cardiovasculaire la plus fréquente était un angor stable chez 3,5% des participants à l'étude.

L'objectif principal de cette étude était de comparer le pourcentage de patients dont la PAD était controlée (PAD < 90 mmHg) après 5 semaines de traitement. Quarante sept pour cent (47,2%) des patients traités par l'association ont eu une PAD < 90 mmHg à la vallée comparé à 33,2% des patients sous irbésartan (p = 0,0005). La pression artérielle moyenne avant traitement était approximativement de 172/113 mmHg dans chaque groupe de traitement et la diminution de la PAS/PAD à 5 semaines était de 30,8/24,0 mmHg et 21,1/19,3 mmHg respectivement dans les groupes irbésartan/hydrochlorothiazide et irbésartan (p < 0,0001).

La nature et l'incidence des événements indésirables rapportés chez les patients traités par l'association étaient similaires à ceux du profil des événements indésirables rapporté chez les patients sous monothérapie. Pendant les 8 semaines de l'étude, il n'y a pas eu de syncope rapporté dans aucun des groupes de traitement. Dans le groupe de l'association et dans le groupe de la monothérapie, l'hypotension a été rapportée comme effet indésirable chez respectivement 0,6% et 0% des patients et la sensation de vertige chez respectivement 2,8% et 3,1% des patients.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
Deux importantes études randomisées contrôlées, ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*), ont permis d'examiner le recours à l'association d'un inhibiteur de l'ECA avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II).
L'étude ONTARGET a été menée chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, ou bien de diabète de type 2, accompagné de signes d'atteintes des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a, quant à elle, été menée auprès de patients souffrant de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.
Ces études n'ont montré aucun effet positif significatif sur les troubles rénaux et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, tandis qu'un risque accru d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension a été observé par rapport à lorsque les patients suivaient une monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats étaient également pertinents pour les autres inhibiteurs de l'ECA et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.
L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) est une étude qui a été réalisée pour tester les avantages découlant de l'ajout de l'aliskirène à un traitement standard à base d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, chez les patients souffrant de diabète de type 2 et d'une maladie rénale chronique, ou d'une maladie cardiovasculaire, ou les deux. L'étude a pris fin de manière anticipée, étant donné que les patients étaient plus à même de présenter des effets indésirables. Des cas de décès d'origine cardiovasculaire et des crises cardiaques sont survenus plus fréquemment au sein du groupe prenant de l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo. De même, des événements indésirables, dont des événements indésirables graves (hyperkaliémie, hypotension et dysfonctionnement rénal) ont été observés plus fréquemment dans le groupe prenant de l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo.

Cancer de la peau non mélanome
D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative ≥50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 %: 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 %: 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ: 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 %: 1,7-2,6) allant jusqu'à

un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration concomitante de l'hydrochlorothiazide et de l'irbésartan n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de chacun des médicaments.

L'irbésartan et l'hydrochlorothiazide sont des médicaments actifs par voie orale et ne nécessitent pas de biotransformation pour être actifs. Après administration orale d'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz, la biodisponibilité absolue est respectivement de 60-80% et 50-80% pour l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide. Les aliments ne modifient pas la biodisponibilité d'Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz. Les pics de concentrations plasmatiques sont atteints 1,5 à 2 heures après administration orale pour l'irbésartan et 1 à 2,5 heures pour l'hydrochlorothiazide.

La liaison de l'irbésartan aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 96%, avec une liaison négligeable aux cellules sanguines. Le volume de distribution de l'irbésartan est de 53 à 93 litres. La liaison de l'hydrochlorothiazide aux protéines plasmatiques est de 68%, et son volume apparent de distribution est de 0,83 à 1,14 l/kg.

L'irbésartan présente une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose dans une fourchette de 10 à 600 mg. A des doses supérieures à 600 mg, on observe une augmentation moins que proportionnelle de l'absorption orale: la cause en est inconnue. La clairance totale et la clairance rénale sont respectivement de 157-176 et 3-3,5 ml/min. La demi-vie d'élimination terminale de l'irbésartan est 11-15 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes trois jours après le début d'un traitement en une seule prise par jour. Une accumulation limitée d'irbesartan (< 20%) est observée dans le plasma après administration répétée d'une dose unique par jour. Dans une étude, des concentrations plasmatiques d'irbésartan un peu plus élevées furent observées chez des femmes hypertendues. Cependant, il n'y a pas eu de différence concernant la demi-vie et l'accumulation d'irbésartan. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez la femme. Les valeurs des AUC et C_{max} de l'irbésartan ont été un peu plus élevées chez les sujets âgés (≥ 65 ans) que chez les sujets jeunes (18-40 ans). Cependant, la demi-vie terminale n'a pas été significativement modifiée. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées. La demi-vie plasmatique moyenne de l'hydrochlorothiazide varie entre 5 et 15 heures.

Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}C, 80 à 85% de la radioactivité plasmatique circulante peut être attribuée à l'irbésartan inchangé. L'irbésartan est métabolisé par le foie par glycuronoconjugaison et oxydation. Le métabolite circulant principal est le glucuronide d'irbésartan (approximativement 6%). Des études *in vitro* ont montré que l'irbésartan est oxydé principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450; l'isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable. L'irbésartan et ses métabolites sont éliminés par voie biliaire et rénale. Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}C, approximativement 20% de la radioactivité sont retrouvés dans les urines

et la radioactivité restante dans les fèces. Une quantité inférieure à 2% de la dose est excrétée dans les urines sous forme d'irbésartan inchangé. L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, mais est éliminé rapidement par le rein. Au moins 61% de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée dans les 24 heures suivant la prise. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire mais pas la barrière hémato-encéphalique, et est excrété dans le lait maternel.

Insuffisance rénale
Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas significativement modifiés chez les insuffisants rénaux ou chez les patients hémodialysés. L'irbésartan n'est pas épuré par hémodialyse. Chez les patients avec une clairance de la créatinine < 20 ml/min, une augmentation de la demi-vie d'élimination de l'hydrochlorothiazide jusqu'à 21 heures a été rapportée.

Insuffisance hépatique
Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas modifiés de façon significative chez les patients présentant une cirrhose du foie légère à modérée. Aucune étude n'a été menée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Irbésartan/Hydrochlorothiazide
La toxicité potentielle après administration orale de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide a été évaluée chez les rats et les macaques dans des études d'une durée maximum de 6 mois. Il n'a pas été observé de données toxicologiques ayant une implication en thérapeutique humaine.

Les modifications suivantes, observées chez les rats et les macaques recevant l'association irbésartan/hydrochlorothiazide dans le rapport 10/10 et 90/90 mg/kg/jour, ont également été observées lorsque l'un des deux médicaments était administré seul et/ou ont été secondaires à la baisse de la pression artérielle (aucune interaction toxique significative n'a été observée) :

- modifications rénales, caractérisées par une légère augmentation de l'urée et de la créatinine sériques, et une hyperplasie/hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire qui sont la conséquence directe de l'action de l'irbésartan sur le système rénine-angiotensine;
- une légère diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite);
- une décoloration de l'estomac, des ulcères et des nécroses focales de la muqueuse gastrique ont été observés chez quelques rats aux doses de 90 mg/kg/jour d'irbésartan, de 90 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide et de 10 mg/10 mg/kg/jour de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide dans l'étude de toxicité à 6 mois. Ces lésions n'ont pas été observées chez le macaque;
- diminution de la kaliémie due à l'hydrochlorothiazide, évitée en partie quand l'hydrochlorothiazide était donné en association avec l'irbésartan.

La plupart des effets mentionnés ci-dessus semblent dus à l'activité pharmacologique de l'irbésartan (le blocage de l'angiotensine-II induit la stimulation des cellules produisant la rénine) et se produisent aussi avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Ces constatations n'ont pas de rapport avec l'utilisation aux doses thérapeutiques de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide chez l'homme.

Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rates recevant une association d'irbésartan/hydrochlorothiazide à des doses toxiques pour la mère. Les effets de l'association d'irbésartan/hydrochlorothiazide sur la fertilité n'ont pas été évalués dans des études sur l'animal car aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été mis en evidence chez l'animal ou chez l'homme, que ce soit avec l'irbésartan ou l'hydrochlorothiazide, administrés seuls. Cependant, un autre antagoniste de l'angiotensine-II a affecté les paramètres de fertilité dans des études chez l'animal, lorsqu'il était administré seul. Ces résultats ont également été observés avec de faibles doses de cet antagoniste de l'angiotensine-II lorsqu'il était administré en association avec l'hydrochlorothiazide.

Il n'a pas été mis en évidence de mutagénicité ou de clastogénicité avec l'association d'irbésartan/hydrochlorothiazide. Le potentiel carcinogène n'a pas été étudié chez l'animal avec l'association irbésartan/hydrochlorothiazide.

Irbésartan

Aucune toxicité anormale systémique ou ciblée sur un organe n'a été mise en évidence aux posologies cliniquement appropriées. Dans les études non cliniques de sécurité, de fortes doses d'irbésartan (≥ 250 mg/kg/jour chez le rat et ≥ 100 mg /kg/jour chez le macaque) ont causé des réductions sur la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). A très fortes doses (≥ 500 mg/kg/jour), des modifications dégénératives du rein (telles que néphrite interstitielle, distension tubulaire, présence de basophiles dans les tubules, augmentation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine) furent induites par l'irbésartan chez le rat et le macaque. Ces effets furent considérés comme secondaires à une diminution de la perfusion rénale due aux effets hypotenseurs du médicament. De plus, l'irbésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires (chez le rat à des doses ≥ 90 mg/kg/jour et chez le macaque à des doses ≥ 10 mg/kg/jour). L'action pharmacologique de l'irbésartan a été considérée comme étant la cause de toutes ces modifications. Chez l'homme, aux doses thérapeutiques d'irbésartan, une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires n'apparaît pas avoir d'implication.

L'irbésartan n'a montré aucun signe de mutagénicité, clastogénicité ou carcinogenicité.

La fertilité et les capacités de reproduction n'ont pas été altérées au cours d'études réalisées chez des rats mâles et femelles, même avec des doses orales d'irbésartan induisant une certaine toxicité parentale (de 50 à 650 mg/kg/jour), y compris le décès à la dose la plus élevée. Aucun effet significatif n'a été observé sur le nombre de corps jaunes, d'implantations ou de fœtus vivants. L'irbésartan n'a pas altéré la survie, le développement ni la reproduction des descendants. Des études réalisées chez l'animal indiquent que

l'irbésartan marqué par radioactivité est détecté chez les fœtus de rat et de lapin. L'irbésartan est excrété dans le lait de rates allaitantes.

Les études menées chez l'animal avec l'irbésartan ont mis en évidence des effets toxiques transitoires (augmentation de la formation de cavernes au niveau rénal et pelvien, hydro-uretère ou oedème sous-cutané) chez les foetus de rats. Ces effets n'étaient plus retrouvés après la naissance. Chez le lapin, des avortements ou des résorptions précoces ont été observés à des doses entraînant des effets toxiques importants y compris létaux pour la mère. Aucun effet tératogène n'a été constaté chez le rat ou le lapin.

Hydrochlorothiazide
Des preuves équivoques d'un effet génotoxique ou cancérigène ont été trouvées dans certains modèles expérimentaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :
cellulose microcristalline
lactose monohydraté
croscarmellose sodique
silice colloïdale anhydre
hypromellose 3 mPas
cellulose microcristalline silicifiée,
stéarate de magnésium.

Pelliculage :
hypromellose 6 mPas
hydroxypropylcellulose
macrogol 6000
lactose monohydraté,
dioxyde de titane (E 171)
oxyde de fer (jaune et rouge) (E 172)
talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes PVC/PVDC/ALU :
2 ans

Plaquettes ALU/ALU et flacons PEHD :
3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes PVC/PVDC/ALU :
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Plaquettes ALU/ALU et flacons PEHD :
A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont conditionnés en plaquettes PVC/PVDC/ALU ou ALU/ALU et insérés dans un carton ou dans un flacon PEHD muni d'un bouchon à vis PP avec dessicant au gel de silice.

Conditionnements :
Plaquettes PVC/PVDC/ALU :
7, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 100 comprimés pelliculés

Plaquettes ALU/ALU :
7, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 100 comprimés pelliculés

Flacon PEHD :
100, 250 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 150/12,5 mg comprimés pelliculés (plaquettes PVC/PVDC/Aluminium) : BE356772
Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 150/12,5 mg comprimés pelliculés (plaquettes Aluminium/Aluminium) : BE356781

Irbesartan/Hydrochloorthiazide Sandoz 150/12,5 mg comprimés pelliculés (flacons PEHD) : BE356797

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 décembre 2009
Date de dernier renouvellement : 11 août 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2026
Date d'approbation AFMPS : 08/2026