

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 300/12,5 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'irbésartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

#### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 19,5 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé de couleur abricot, ovale, biconvexe, portant l'impression 300H en creux sur une face.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle.

Cette association à dose fixe est indiquée chez les patients adultes dont la tension sanguine n'est pas suffisamment contrôlée par l'irbésartan ou l'hydrochlorothiazide seul (voir rubrique 5.1).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz peut être pris une fois par jour, avec ou sans nourriture.

Une titration de la dose de chacun des composants (c.-à-d. irbésartan et hydrochlorothiazide) peut être recommandée.

En cas d'indication clinique, un passage direct de la monothérapie à des associations fixes peut être envisagé :

- Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 150/12,5 mg peut être administré aux patients dont la tension artérielle n'est pas correctement maîtrisée sous hydrochlorothiazide ou irbésartan 150 mg en monothérapie.
- Irbesartan/Hydrochlorothiazide 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/Hydrochlorothiazide Sandoz 150/12,5 mg

- Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 300/25 mg peut être administré aux patients dont la tension artérielle n'est pas correctement maîtrisée sous Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 300/12,5 mg.

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

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

En raison du composant hydrochlorothiazide, Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz n'est pas recommandé chez les patients présentant une dysfonction rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Les diurétiques de l'anse sont préférés aux thiazides dans cette population.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale dont la clairance de la créatinine est  $\geq 30$  ml/min (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### *Insuffisance hépatique*

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz n'est pas indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère. Les thiazides doivent être utilisés avec prudence chez les patients dont la fonction hépatique est altérée. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.3).

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement de la dose d'Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz n'est nécessaire chez les personnes âgées.

#### *Population pédiatrique*

L'utilisation d'Irbesartan/Hydrochlorothiazide 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 actives, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à d'autres substances dérivées des sulfamides (l'hydrochlorothiazide est une substance dérivée des sulfamides)
- Deuxième et troisième trimestres 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/Hydrochlorothiazide 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 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### *Hypotension – Patients présentant une déplétion volémique*

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz a rarement été associé à une hypotension symptomatique chez des patients hypertendus sans autre facteur de risque d'hypotension. Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients présentant une déplétion en volume et/ou en sodium due à un traitement diurétique intensif, une restriction du sel dans l'alimentation, des diarrhées ou des vomissements. Ces troubles doivent être corrigés avant d'instaurer un traitement par Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz.

#### ***Sténose de l'artère rénale - Hypertension 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 ces effets n'aient pas été documentés avec Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, des effets similaires doivent être anticipés.

#### ***Insuffisance rénale et transplantation rénale***

Lorsque Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz est utilisé chez des patients souffrant d'insuffisance rénale, un monitoring régulier de la kaliémie, de la créatinine et des taux d'acide urique sériques est recommandé. On n'a aucune expérience concernant l'administration d'Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz à des patients ayant récemment subi une transplantation rénale. Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Une azotémie liée aux diurétiques thiazides peut survenir chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les sujets insuffisants rénaux qui présentent une clairance de la créatinine  $\geq$  30 ml/min. Toutefois, chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine  $\geq$  30 ml/min, mais < 60 ml/min), cette association à dose fixe sera administrée avec prudence.

#### ***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.

#### ***Insuffisance hépatique***

La prudence est de mise lors de l'utilisation de thiazides chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique progressive, car des altérations mineures de l'équilibre hydroélectrolytique sont susceptibles de précipiter un coma hépatique. On ne dispose d'aucune expérience clinique avec Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

#### ***Sténose aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive***

Comme c'est le cas pour les autres vasodilatateurs, la prudence est de rigueur chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale ou de cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

### ***Aldostéronisme primaire***

Les patients présentant un aldostéronisme primaire ne répondront généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire d'une inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. Dès lors, l'utilisation d'Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz n'est pas recommandé.

### ***Effets métaboliques et endocriniens***

Un traitement par thiazides peut altérer la tolérance au glucose. Un diabète latent peut devenir manifeste pendant un traitement par thiazide.

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 traitements par diurétiques thiazidiques ont été associés à des élévations des taux de cholestérol et de triglycérides ; toutefois, à la dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, seuls des effets minimes (voire aucun effet) ont été rapportés.

Le traitement par thiazidiques peut entraîner une hyperuricémie ou déclencher une goutte franche chez certains patients.

### ***Déséquilibre électrolytique***

Comme pour tout patient recevant un traitement diurétique, les électrolytes sériques doivent être déterminés périodiquement à intervalles appropriés.

Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre hydrique ou électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Les signaux d'alarme d'un déséquilibre hydro-électrolytique sont une sécheresse buccale, de la soif, de la faiblesse, de la léthargie, de la somnolence, de l'agitation, des douleurs ou des crampes musculaires, une fatigue musculaire, de l'hypotension, une oligurie, de la tachycardie et des troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements.

Bien qu'une hypokaliémie puisse se développer avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques, un traitement concomitant par irbésartan peut réduire l'hypokaliémie induite par le diurétique. Le risque d'hypokaliémie est surtout marqué chez les patients présentant une cirrhose hépatique, les patients présentant une diurèse abondante, les patients qui reçoivent une quantité orale inadéquate d'électrolytes et les patients recevant un traitement concomitant par corticostéroïdes ou ACTH.

Inversement, en raison du composant irbésartan d'Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz, une hyperkaliémie peut survenir, en particulier en présence d'une insuffisance rénale et/ou d'une insuffisance cardiaque, ainsi que de diabète sucré. Une surveillance appropriée du potassium sérique est recommandée chez les patients à risque. Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments de potassium et les substituts du sel contenant du potassium doivent être administrés avec prudence avec Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz (voir rubrique 4.5).

Aucune donnée n'indique que l'irbésartan réduise ou prévienne l'hyponatrémie induite par les diurétiques. Le déficit en chlorure est généralement léger et ne requiert habituellement pas de traitement.

Les thiazides pourraient réduire l'excrétion urinaire de calcium et provoquer une élévation légère et intermittente du calcium sérique en l'absence de toute maladie connue du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie prononcée peut être le signe d'une

hyperparathyroïdie cachée. Les thiazides doivent être arrêtés avant de réaliser des tests de la fonction parathyroïdienne.

On a montré que les thiazides augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, ce qui peut se traduire par une hypomagnésiémie.

### ***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***

La combinaison de lithium et d'Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### ***Analyses antidopage***

L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament est susceptible de produire un résultat positif aux analyses antidopage.

### ***Généralités***

Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale dépendent essentiellement de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex. les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive sévère ou d'une affection rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale), le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II qui influencent ce système a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie, ou rarement une insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.5). Comme c'est le cas avec tout agent antihypertenseur, une baisse excessive de la tension artérielle chez des patients souffrant de cardiopathie ischémique ou de maladies cardiovasculaires ischémiques peut entraîner un infarctus myocardique ou un accident vasculaire cérébral.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique, mais elles sont plus vraisemblables chez les patients présentant de tels antécédents.

Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux disséminé a été rapportée lors de l'utilisation de diurétiques thiazides.

On a rapporté des cas de réactions de photosensibilité avec des diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). S'il se produit une réaction de photosensibilité pendant le traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si la réadministration du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

### **Grossesse**

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être initiés pendant la grossesse. À moins qu'un traitement par ARA II ne soit considéré comme indispensable, les patientes qui prévoient une grossesse devraient recevoir d'autres traitements antihypertenseurs présentant un profil de sécurité établi dans la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

### **Mises en garde spéciales concernant les excipients**

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz contient du lactose et du sodium.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et 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/Hydrochlorothiazide 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/Hydrochlorothiazide Sandoz peut être renforcé en cas d'utilisation concomitante d'autres agents antihypertenseurs. L'irbésartan et l'hydrochlorothiazide (à des doses allant jusqu'à 300 mg d'irbésartan/25 mg d'hydrochlorothiazide) ont été administrés sans risque avec d'autres agents antihypertenseurs, y compris des antagonistes du calcium et des antagonistes des récepteurs bêta adrénergiques. Un traitement préalable par des diurétiques à fortes doses peut induire une déplétion volumique et un risque d'hypotension lors de l'instauration du traitement par irbésartan.

associé ou non à un diurétique thiazidique, à moins que la déplétion volumique ne soit corrigée au préalable (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***

Une élévation réversible des taux sériques de lithium et une toxicité ont été rapportées en cas d'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Jusqu'ici, des effets similaires ont été rapportés très rarement avec l'irbésartan. En outre, la clairance rénale du lithium est réduite par les thiazides, de sorte que la toxicité du lithium peut être accrue sous Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz. La combinaison de lithium et d'Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4). Si l'association s'avère nécessaire, une surveillance étroite des taux sériques de lithium est recommandée.

### ***Médicaments affectant le taux de potassium***

L'effet de déplétion potassique, induit par l'hydrochlorothiazide, est atténué par l'effet d'épargne potassique induit par l'irbésartan. Toutefois, on s'attend à ce que cet effet de l'hydrochlorothiazide sur le potassium sérique soit potentialisé par d'autres médicaments associés à une perte potassique et à une hypokaliémie (p. ex. autres diurétiques kaliurétiques, laxatifs, amphotéricine, carbenoxolone, pénicilline G sodique). À l'inverse, sur la base de l'expérience acquise avec l'utilisation d'autres médicaments qui émoussent le système rénine-angiotensine, l'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium sérique (par exemple l'héparine de sodium), peut entraîner des augmentations du potassium sérique. Un suivi adéquat de la kaliémie est recommandé chez les patients à risque (voir rubrique 4.4).

### ***Médicaments affectés par les troubles du potassium sérique***

Une surveillance périodique du potassium sérique est recommandée lorsqu'Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz est administré avec des médicaments affectés par les troubles du potassium sérique (p. ex. glycosides digitaliques, antiarythmiques).

### ***Anti-inflammatoires non stéroïdiens***

Lorsque des antagonistes de l'angiotensine II sont administrés en même temps que des anti-inflammatoires non stéroïdiens (c.-à-d. des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, de l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et des AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir.

Comme c'est le cas avec d'autres inhibiteurs de l'ECA, l'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS peut accroître le risque de dégradation de la fonction rénale, notamment sous la forme d'une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et peut accroître le taux de potassium sérique, surtout chez les patients qui présentent déjà une altération de la fonction rénale. Cette association doit donc être administrée avec précaution, surtout chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés, et il faut envisager de surveiller leur fonction rénale tant au moment d'instaurer une thérapie concomitante que par la suite.

### ***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).

### ***Informations supplémentaires au sujet des interactions avec l'irbésartan***

Dans les études cliniques, la pharmacocinétique de l'irbésartan n'est pas affectée par l'hydrochlorothiazide. L'irbésartan est principalement métabolisé par le CYP2C9 et dans une moindre mesure par glucuronidation. On n'a pas observé d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques significatives lorsque l'irbésartan était administré en même temps que la warfarine, un médicament métabolisé par le CYP2C9. Les effets des inducteurs du CYP2C9 - comme la rifampicine - sur la pharmacocinétique de l'irbésartan n'ont pas été évalués. La pharmacocinétique de la digoxine n'était pas affectée par l'administration concomitante d'irbésartan.

### ***Informations supplémentaires sur les interactions avec l'hydrochlorothiazide***

En cas d'administration concomitante, les médicaments suivants peuvent interagir avec les diurétiques thiazidiques :

#### *Alcool*

Il peut se produire une potentialisation de l'hypotension orthostatique.

#### *Médicaments antidiabétiques (antidiabétiques oraux et insulines)*

Un ajustement de la dose du médicament antidiabétique peut s'imposer (voir rubrique 4.4).

#### *Résines de cholestyramine et colestipol*

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

#### *Corticostéroïdes, ACTH*

Une déplétion électrolytique, en particulier une hypokaliémie, peut être renforcée.

#### *Glycosides digitaliques*

L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induites par les thiazides favorisent le développement d'arythmies cardiaques induites par les digitaliques (voir rubrique 4.4).

#### *Anti-inflammatoires non stéroïdiens*

L'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut réduire l'effet diurétique, natriurétique et antihypertenseur des diurétiques thiazidiques chez certains patients.

#### *Amines pressives (par ex. noradrénaline)*

L'effet des amines pressives peut être réduit, mais pas suffisamment pour exclure leur utilisation.

#### *Myorelaxants squelettiques non dépolarisants (par ex. tubocurarine)*

L'effet des myorelaxants non dépolarisants peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.



### *Médicaments anti-goutte*

Un ajustement de la dose des médicaments anti-goutte peut s'avérer nécessaire, car l'hydrochlorothiazide peut accroître le taux sérique d'acide urique. Une augmentation de la dose de probénécide ou de sulfinpyrazone peut être nécessaire. La co-administration de diurétiques thiazides peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

### *Sels calciques*

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter les taux sériques de calcium en raison d'une diminution de leur excrétion. Si des suppléments de calcium ou des médicaments d'épargne calcique (par exemple traitement à base de vitamine D) doivent être prescrits, il faut surveiller les taux sériques de calcium et adapter la dose de calcium en conséquence.

### *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 renforcé sous l'action des thiazides. Les agents anticholinergiques (p. ex. atropine, bipéridène) peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en réduisant la motilité gastro-intestinale et la vitesse de vidange gastrique. Les thiazides peuvent augmenter le risque d'effets indésirables induits par l'amantadine. Les thiazides peuvent réduire l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques (par ex. cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

#### *Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) :*

L'utilisation d'ARAI n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'ARAI est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).
---

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité après exposition à des inhibiteurs de l'ECA pendant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes; cependant, on ne peut exclure une faible augmentation du risque. Alors qu'il n'existe aucune donnée épidémiologique contrôlée sur le risque que comportent les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI), des risques semblables peuvent exister pour cette classe de médicaments. À moins qu'un traitement continu par ARAI ne soit considéré comme indispensable, les patientes qui prévoient une grossesse devraient recevoir d'autres traitements antihypertenseurs présentant un profil de sécurité établi dans la grossesse. Lorsque la grossesse est diagnostiquée, le traitement par ARAI doit être arrêté immédiatement et, le cas échéant, on instaurera un traitement alternatif.

L'exposition à un traitement par ARAI pendant les deuxième et troisième trimestres provoque une toxicité fœtale humaine (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios,

retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARAII à partir du deuxième trimestre de la grossesse, des contrôles échographiques de la fonction rénale et du crâne sont recommandés.

Les nouveau-nés dont les mères ont pris des ARAII seront étroitement surveillés à la recherche d'hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### *Hydrochlorothiazide*

On a une expérience limitée avec l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestre peut compromettre la perfusion fœto-placentaire et induire des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, trouble du bilan électrolytique et thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie, en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares situations où on ne pourrait utiliser aucun autre traitement.

Etant donné qu'Irbesartan/Hydrochlorothiazide 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.

#### Allaitement

*Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) :*

En raison de l'absence d'information sur l'utilisation d'Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz au cours de l'allaitement, il est préférable de l'éviter et de privilégier d'autres traitements offrant un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement, particulièrement lorsqu'on allaite un nouveau-né ou un prématuré.

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 petites quantités dans le lait maternel. Les thiazides fortement dosés et provoquant une diurèse intense peuvent inhiber la production de lait.

L'utilisation d'Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Irbesartan/Hydrochlorothiazide 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**

Compte tenu de ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable qu'Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz affecte l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines, il faut

prendre en compte que des vertiges ou une fatigue occasionnels peuvent se produire durant le traitement de l'hypertension.

#### 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 cités ci-dessous est définie selon la convention suivante : Très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (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.

<b>Tableau 1 : Effets indésirables signalés spontanément et recensés lors des essais contrôlés par placebo</b>		
<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
<i>Affections du système immunitaire</i>	Fréquence indéterminée	cas de réactions d'hypersensibilité de type angio-œdème, éruption cutanée, urticaire
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Fréquence indéterminée	hyperkaliémie
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	étourdissement
	Peu fréquent	hypotension orthostatique
	Fréquence indéterminée	céphalée
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	Fréquence indéterminée	acouphène
<i>Affections cardiaques</i>	Peu fréquent	syncope, hypotension, tachycardie, œdème
<i>Affections vasculaires</i>	Peu fréquent	bouffées vasomotrices
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Fréquence indéterminée	toux
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Fréquent	nausées/vomissements
	Peu fréquent	diarrhée
	Fréquence indéterminée	dyspepsie, dysgueusie
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Peu fréquent	ictère
	Fréquence indéterminée	hépatite, anomalies de la fonction hépatique
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Peu fréquent	gonflement des extrémités
	Fréquence	arthralgie, myalgie

	indéterminée	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	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)
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Peu fréquent	dysfonction sexuelle, modification de la libido
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	fatigue
<i>Investigations</i>	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

Informations additionnelles concernant les composants individuels :

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/Hydrochlorothiazide Sandoz. Les tableaux 2 et 3 ci-dessous rendent compte des effets indésirables signalés pour chacune des substances contenues dans Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz.

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

<b>Tableau 3 : Effets indésirables signalés lors de l'utilisation d'hydrochlorothiazide en monothérapie</b>		
<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquence indéterminée	anémie aplasique, dépression médullaire, neutropénie/agranulocytose, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie
<i>Affections psychiatriques</i>	Fréquence indéterminée	dépression, troubles du sommeil
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquence indéterminée	vertige, paresthésie, sensation d'ébriété, agitation
<i>Affections oculaires</i>	Fréquence indéterminée	vision trouble transitoire, xanthopsie, épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé
<i>Affections cardiaques</i>	Fréquence indéterminée	arythmies cardiaques

<i>Affections vasculaires</i>	Fréquence indéterminée	hypotension orthostatique
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Fréquence indéterminée	détresse respiratoire (y compris inflammation et œdème pulmonaires)
	Très rare	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Fréquence indéterminée	pancréatite, anorexie, diarrhée, constipation, irritations gastriques, sialite, perte d'appétit
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Fréquence indéterminée	ictère (ictère cholestatique intrahépatique)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	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
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Fréquence indéterminée	faiblesse, spasme musculaire
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Fréquence indéterminée	néphrite interstitielle, altération de la fonction rénale
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</i>	Fréquence indéterminée	cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)*
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquence indéterminée	fièvre
<i>Investigations</i>	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 effets indésirables dépendant de la dose de l'hydrochlorothiazide (en particulier les troubles électrolytiques) peuvent être renforcés lors de la titration 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](http://www.afmps.be), Division Vigilance: Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

#### **4.9 Surdosage**

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement du surdosage par Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz. Le patient sera attentivement surveillé, et le

traitement sera symptomatique et de soutien. La prise en charge dépend à la fois du délai écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. Les mesures suggérées incluent l'induction de vomissements et/ou un lavage gastrique. Du charbon activé peut être utile dans le traitement du surdosage. Les électrolytes sériques et la créatininémie doivent être fréquemment contrôlés. Si une hypotension survient, le patient doit être installé en position couchée sur le dos (décubitus dorsal), et des solutions de sels et de remplissage vasculaire doivent lui être administrées rapidement.

On s'attend à ce que les manifestations les plus probables d'un surdosage à l'irbésartan soient l'hypotension et la tachycardie, ainsi qu'une bradycardie.

Un surdosage d'hydrochlorothiazide est associé à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et à une déshydratation liée à une diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents du surdosage sont des nausées et une somnolence. Une hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer les arythmies cardiaques associées à l'utilisation concomitante de glycosides digitaliques ou de certains médicaments antiarythmiques.

L'irbésartan n'est pas éliminé par hémodialyse. Le degré d'élimination de l'hydrochlorothiazide par hémodialyse n'a pas été établi.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques  
Code ATC: C09DA04

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz est une association comprenant l'irbésartan (un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) et l'hydrochlorothiazide (un diurétique thiazidique). L'association de ces composants exerce un antihypertenseur additif, produisant une baisse de la tension artérielle plus importante que chacun de ces composants administrés seuls.

L'irbésartan est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine II (sous-type AT<sub>1</sub>), actif par voie orale. On prévoit que l'irbésartan bloque tous les effets de l'angiotensine II médiés par les récepteurs AT<sub>1</sub>, indépendamment de la source ou de la voie de synthèse de l'angiotensine II. L'antagonisme sélectif des récepteurs (AT<sub>1</sub>) de l'angiotensine II provoque une augmentation des taux plasmatiques de rénine et des taux d'angiotensine II et une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone. La kaliémie n'est pas modifiée de façon significative par l'irbésartan administré en monothérapie aux doses recommandées chez les patients ne présentant pas de risque de déséquilibre électrolytique (voir rubriques 4.4 et 4.5). L'irbésartan n'inhibe pas l'ECA (kininase II), une 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 son activité.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques n'est pas entièrement connu. Les thiazides affectent les mécanismes de réabsorption des électrolytes par les tubules rénaux, et augmentent ainsi directement l'excrétion du sodium et des chlorures dans des proportions approximativement équivalentes. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique et

augmente l'activité rénine plasmatique ainsi que la sécrétion d'aldostérone, avec pour conséquence une élévation des pertes urinaires de potassium et de bicarbonate et une baisse du potassium sérique. La coadministration de l'irbésartan tend à corriger la perte de potassium associée à ces diurétiques probablement sous l'effet de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. Sous l'hydrochlorothiazide, le début de la diurèse survient dans un délai de 2 heures et l'effet maximal est observé après 4 heures ; l'action persiste pendant environ 6 à 12 heures.

L'association de l'hydrochlorothiazide et de l'irbésartan induit des réductions additives dose-dépendantes de la tension artérielle pour toutes les doses thérapeutiques de ces médicaments. L'ajout de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide à la dose quotidienne unique de 300 mg d'irbésartan chez des patients insuffisamment contrôlés par 300 mg d'irbésartan seul a induit une réduction tensionnelle diastolique complémentaire ajustée sur le placebo au nadir (24 heures après l'administration) de 6,1 mmHg. L'association de 300 mg d'irbésartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide a induit des réductions systoliques/diastoliques globales, effet placebo déduit, allant jusqu'à 13,6/11,5 mmHg.

Des données cliniques limitées (7 patients sur 22) suggèrent que les patients non contrôlés par l'association 300 mg/12,5 mg pourraient 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).

L'administration quotidienne unique de 150 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide a induit une réduction de la tension artérielle systolique/diastolique moyenne ajustée sur le placebo au nadir (24 heures après l'administration) de 12,9/6,9 mmHg chez les patients présentant une hypertension légère à modérée. Les effets maximaux sont apparus après 3 à 6 heures. Lors d'un enregistrement de la tension artérielle en ambulatoire, l'association d'une dose quotidienne unique de 150 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide a induit une réduction constante de la tension artérielle sur la période de 24 heures, avec des réductions systolique/diastolique moyennes sur 24 heures, après soustraction de l'effet placebo, de 15,8/10,0 mm Hg. Lors d'une évaluation basée sur la surveillance de la tension artérielle en ambulatoire, le rapport vallée/pic de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12,5 mg était de 100 %. Le rapport vallée/pic mesuré par brassard lors des consultations était de 68 % pour l'association irbésartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12,5 mg et de 76 % pour l'association irbésartan/hydrochlorothiazide 300 mg/12,5 mg. Ces effets sur 24 heures ont été observés sans réduction excessive de la tension artérielle lors de l'effet maximal, et correspondent à une réduction sûre et efficace de la tension artérielle, tout au long de l'intervalle de prise d'une administration quotidienne unique.

Chez les patients insuffisamment contrôlés par 25 mg d'hydrochlorothiazide seul, l'ajout de l'irbésartan a induit une réduction systolique/diastolique moyenne supplémentaire, après soustraction de l'effet placebo, de 11,1/7,2 mm/Hg.

L'effet hypotenseur de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide se manifeste après la première dose et est largement présent dans un délai de 1 à 2 semaines, l'effet maximal étant observé au bout de 6 à 8 semaines. Dans les études de suivi à long terme, l'effet de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide s'est maintenu pendant plus d'un an. Bien qu'elle n'ait pas été étudiée spécifiquement avec l'association irbésartan/hydrochlorothiazide, aucune hypertension de rebond n'a été observée que ce soit avec l'irbésartan ou avec l'hydrochlorothiazide.

L'effet de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide sur la morbidité et la mortalité n'a pas été étudié. Des études épidémiologiques ont montré qu'un traitement prolongé avec de l'hydrochlorothiazide réduit le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

Il n'existe aucune différence sur le plan de la réponse à l'association irbésartan/hydrochlorothiazide, quel que soit l'âge ou le sexe. Comme c'est le cas avec les autres médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine, les patients hypertendus noirs présentent une réponse nettement moindre à une monothérapie par irbésartan. Lorsque l'irbésartan est administré concomitamment à une dose faible d'hydrochlorothiazide (p. ex. 12,5 mg par jour), la réponse antihypertensive obtenue chez les patients noirs se rapproche de celle obtenue chez les patients non-noirs.

L'efficacité et la sécurité de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide en tant que traitement initial de l'hypertension sévère (définie comme une tension artérielle diastolique en position assise (TADA)  $\geq 110$  mm Hg) ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par substance active, d'une durée de 8 semaines avec bras parallèles. Au total, 697 patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit irbésartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12,5 mg, soit irbésartan 150 mg ; les patients ont systématiquement fait l'objet d'une titration forcée après une semaine (avant l'évaluation de la réponse à la dose inférieure) et ont reçu respectivement 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 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, et 2 % avaient  $\geq 75$  ans ou plus. Douze pour cent (12 %) des patients étaient diabétiques, 34 % étaient hyperlipidémiques et l'affection cardiovasculaire la plus fréquente était l'angine de poitrine stable, observée chez 3,5 % des participants.

Le principal objectif de cette étude consistait à comparer la proportion des patients ayant une tension artérielle diastolique en position assise (TADA) contrôlée (TADA  $< 90$  mmHg) à la semaine 5 du traitement. Quarante-sept pour cent (47,2%) des patients recevant l'association médicamenteuse ont obtenu une TADA  $< 90$  mmHg à la semaine 5 par rapport à 33,2 % des patients sous irbésartan ( $p = 0,0005$ ). La tension artérielle initiale moyenne était d'environ 172/113 mmHg dans chaque groupe de traitement ; après cinq semaines, la TASA/TADA a baissé de 30,8/24,0 mmHg sous irbésartan/hydrochlorothiazide et de 21,1/19,3 mmHg sous irbésartan seul ( $p < 0,0001$ ).

Les types et incidences d'effets indésirables rapportés pour les patients traités par l'association étaient similaires au profil d'effets indésirables observés chez les patients traités par monothérapie. Au cours de la période de traitement de 8 semaines, aucun cas de syncope n'a été rapporté dans aucun des groupes de traitement. Une hypotension a été rapportée chez 0,6 % et 0 % des patients recevant respectivement l'association médicamenteuse et la monothérapie, et des étourdissements ont été rapportés chez 2,8 % et 3,1 % des patients recevant respectivement l'association médicamenteuse et la monothérapie.

#### ***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  $\geq 50\,000$  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 d'hydrochlorothiazide et d'irbésartan n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de chacun des médicaments.

L'irbésartan et l'hydrochlorothiazide sont des agents actifs par voie orale qui ne nécessitent aucune biotransformation pour exercer leur effet. Après administration orale de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide, la biodisponibilité orale absolue est de 60-80 % pour l'irbésartan et de 50-80 % pour l'hydrochlorothiazide. Les aliments n'affectent pas la biodisponibilité de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide. Les concentrations

plasmatiques maximales sont atteintes 1,5 à 2 heures après l'administration orale pour l'irbésartan, et 1 à 2,5 heures pour l'hydrochlorothiazide.

La liaison aux protéines plasmatiques de l'irbésartan atteint environ 96 %, avec une liaison négligeable aux cellules sanguines. Le volume de distribution de l'irbésartan est de 53 à 93 litres. L'hydrochlorothiazide est lié à 68 % aux protéines plasmatiques, 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 l'intervalle posologique de 10 à 600 mg. À des doses inférieures à 600 mg, on a observé une augmentation moins que proportionnelle de l'absorption orale ; le mécanisme de ce phénomène est inconnu. La clairance totale et la clairance rénale atteignent 157-176 et 3,0 - 5,5 ml/min, respectivement. La demi-vie d'élimination terminale de l'irbésartan est de 11-15 heures. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes dans les 3 jours après le début d'un traitement au moyen d'une dose quotidienne unique. On a observé une accumulation limitée d'irbésartan (< 20 %) dans le plasma après des administrations répétées d'une dose quotidienne unique. Dans une étude, des taux plasmatiques d'irbésartan un peu plus élevés ont été observés chez les femmes hypertendues. Cependant, on ne notait pas de différence au niveau de la demi-vie et de l'accumulation de l'irbésartan. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les femmes. Les valeurs de l'ASC et de la  $C_{max}$  de l'irbésartan ont été un peu plus importantes chez les sujets âgés ( $\geq 65$  ans) que chez les sujets jeunes (18 à 40 ans). Néanmoins, la demi-vie terminale n'a pas été significativement modifiée. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées. La demi-vie plasmatique moyenne de l'hydrochlorothiazide est comprise entre 5 et 15 heures.

Après une administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au  $^{14}C$ , 80-85 % de la radioactivité plasmatique circulante peuvent être attribués à l'irbésartan inchangé. L'irbésartan est métabolisé par le foie par glucuroconjugaison et oxydation. Le principal métabolite circulant est le glucuronide d'irbésartan (approximativement 6 %). Des études *in vitro* indiquent que l'irbésartan est principalement oxydé par l'enzyme CYP2C9 du cytochrome P450 ; l'isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable. L'irbésartan et ses métabolites sont éliminés par voie biliaire et rénale. Après une administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au  $^{14}C$ , environ 20 % de la radioactivité se retrouvent dans l'urine, le reste dans les fèces. Moins de 2 % de la dose sont excrétés dans l'urine sous forme d'irbésartan inchangé. L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, mais est éliminé rapidement par les reins. Au moins 61 % de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée dans les 24 heures. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire, mais pas la barrière hémato-encéphalique ; il est excrété dans le lait maternel.

#### Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas significativement modifiés chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou traités par hémodialyse. L'irbésartan n'est pas éliminé par hémodialyse. Chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 20 ml/min, la demi-vie d'élimination de l'hydrochlorothiazide augmente jusqu'à 21 heures.

#### Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas significativement modifiés chez les patients souffrant de cirrhose légère à modérée. On n'a pas conduit d'études chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Irbésartan/hydrochlorothiazide

La toxicité potentielle de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide après administration orale a été évaluée chez le rat et le macaque dans des études d'une durée maximale de 6 mois. Aucun résultat toxicologique pertinent pour l'utilisation thérapeutique humaine n'a été observé.

Les modifications suivantes, observées chez le rat et le macaque recevant l'association irbésartan/hydrochlorothiazide à raison de 10/10 et 90/90 mg/kg/jour, ont également été observées avec l'un des deux médicaments administré en monothérapie et/ou étaient secondaires aux baisses de tension artérielle (aucune interaction significative sur le plan toxicologique n'a été observée) :

- modifications rénales, caractérisées par de légères élévations de l'urée et de la créatinine sériques, ainsi qu'une hyperplasie/hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire, conséquences directes de l'interaction de l'irbésartan avec le système rénine-angiotensine ;
- légères diminutions des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) ;
- une modification de la couleur de l'estomac, des ulcères et une nécrose focale de la muqueuse gastrique ont été observés chez quelques rats dans une étude de toxicité de 6 mois administrant des doses d'irbésartan de 90 mg/kg/jour, des doses d'hydrochlorothiazide de 90 mg/kg/jour et des doses d'irbésartan/hydrochlorothiazide de 10/10 mg/kg/jour. Ces lésions n'ont pas été observées chez les macaques ;
- diminutions du potassium sérique imputables à l'hydrochlorothiazide et partiellement évitées lorsque l'hydrochlorothiazide était administré en association avec l'irbésartan.

La plupart des effets mentionnés ci-dessus semblent imputables à l'activité pharmacologique de l'irbésartan (blocage de l'inhibition de la libération de la rénine induite par l'angiotensine II, avec stimulation des cellules productrices de rénine) et surviennent également avec les inhibiteurs de conversion de l'angiotensine. Ces résultats semblent n'avoir aucune signification pour l'utilisation des doses thérapeutiques d'irbésartan/hydrochlorothiazide chez l'homme.

Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rates ayant reçu une association d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide à des doses induisant une toxicité maternelle. Les effets de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide sur la fécondité n'ont pas été évalués dans des études animales, car aucune donnée n'indique que l'administration en monothérapie de l'irbésartan ou de l'hydrochlorothiazide ait un quelconque effet sur la fécondité de l'animal ou de l'être humain. Toutefois, un autre antagoniste de l'angiotensine II administré en monothérapie a affecté la fécondité dans les études animales. Ces résultats ont également été observés avec des doses inférieures de cet autre antagoniste de l'angiotensine II lorsqu'il était associé à l'hydrochlorothiazide.

Aucun signe de mutagénicité ou de clastogénicité n'a été mis en évidence avec l'association irbésartan/hydrochlorothiazide. Le potentiel carcinogène de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide n'a pas été évalué dans le cadre d'études animales.

### Irbésartan

Il n'y a pas eu de signes de toxicité anormale sur le plan systémique ni au niveau d'organes cibles aux doses cliniquement pertinentes. Dans des études non cliniques de sécurité, des doses élevées d'irbésartan ( $\geq 250$  mg/kg/jour chez les rats et  $\geq 100$  mg/kg/jour chez les macaques) ont entraîné une réduction des paramètres de la lignée rouge (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). À des doses très élevées ( $\geq 500$  mg/kg/jour), l'irbésartan a induit

des modifications dégénératives des reins (telles que néphrite interstitielle, distension tubulaire, présence de basophiles dans les tubules, augmentation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine) chez le rat et le macaque, que l'on considère secondaires aux effets hypotenseurs du médicament et qui ont entraîné une diminution de la perfusion rénale. En outre, l'irbésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires (chez les rats à  $\geq 90$  mg/kg/jour, chez les macaques à  $\geq 10$  mg/kg/jour). L'action pharmacologique de l'irbésartan a été considérée responsable de toutes ces modifications. Aux doses thérapeutiques d'irbésartan dans l'espèce humaine, l'hyperplasie/hypertrophie des cellules rénales juxtaglomérulaires ne semble pas avoir de signification.

On n'a noté aucun signe de mutagénicité, clastogénicité ou cancérogénèse.

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 conduites avec l'irbésartan chez des animaux ont montré des effets toxiques transitoires (augmentation de la formation de cavernes au niveau rénal et pelvien, hydro-uretère ou œdème sous-cutané) chez les fœtus de rat. Ces effets se résolvaient après la naissance. Chez le lapin, des avortements ou une résorption précoce ont été observés à des doses induisant une toxicité maternelle significative, y compris le décès. On n'a pas observé d'effets tératogènes chez le rat ou le lapin.

#### Hydrochlorothiazide

Des preuves équivoques d'un effet génotoxique ou carcinogène 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 :*  
À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

*Plaquettes ALU/ALU et flacons PEHD :*  
À 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, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimés pelliculés.

*Plaquettes ALU/ALU :*  
7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimés pelliculés.

*Flacons PEHD :*  
100 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 MARCHÉ**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, 1800 Vilvoorde

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 300/12,5 mg comprimés pelliculés (plaquettes en PVC/PVDC/Al): BE399497

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 300/12,5 mg comprimés pelliculés (plaquettes en Al/Al): BE399506

Irbesartan/Hydrochlorothiazide Sandoz 300/12,5 mg comprimés pelliculés (HDPE-flacons): BE399515

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 01 septembre 2011

Date de dernier renouvellement : 11 août 2013

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation: 05/2024