

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan/HCT EG 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Irbesartan/HCT EG 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Irbesartan/HCT EG 300 mg/25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Irbesartan/HCT EG 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'irbésartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Irbesartan/HCT EG 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'irbésartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Irbesartan/HCT EG 300 mg/25 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'irbésartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient(s) à effet notoire:

Irbesartan/HCT EG 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 34,16 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Irbesartan/HCT EG 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés et Irbesartan/HCT EG 300 mg/25 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 68,32 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Irbesartan/HCT EG 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé rose, oblong, biconvexe, d'une longueur approximative de 13 mm.

Irbesartan/HCT EG 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé rose, oblong, biconvexe, d'une longueur approximative de 16 mm.

Irbesartan/HCT EG 300 mg/25 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé rouge, oblong, biconvexe, d'une longueur approximative de 16 mm.

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/HCT EG 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/HCT EG 150 mg/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/HCT EG 300 mg/12,5 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par 300 mg d'irbésartan ou par Irbesartan/HCT EG 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan/HCT EG 300 mg/25 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par Irbesartan/HCT EG 300 mg/12,5 mg.

Des doses supérieures à 300 mg d'irbésartan/25 mg d'hydrochlorothiazide par jour ne sont pas recommandées.

Si nécessaire, Irbesartan/HCT EG 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/HCT EG 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. Un ajustement posologique n'est pas 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/HCT EG 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. Un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.3).

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique d'Irbesartan/HCT EG n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Population pédiatrique

L'utilisation d'Irbesartan/HCT EG n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible à ce sujet.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, 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 choléstase
- L'association d'irbésartan à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 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

L'association d'irbésartan et d'hydrochlorothiazide a rarement été associée 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/HCT EG.

Sténose de l'artère rénale - Hypertension artérielle rénovasculaire

Il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale lorsque des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique, sont traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Bien que l'on n'ait pas de données de ce type avec l'utilisation d'Irbesartan/HCT EG, on devrait s'attendre à un effet similaire.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Quand Irbesartan/HCT EG 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 de Irbesartan/HCT EG chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente. Irbesartan/HCT EG 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 posologique 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 est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

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 l'association irbésartan/hydrochlorothiazide 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. En conséquence, l'utilisation d'Irbesartan/HCT EG 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 contenue dans Irbesartan/HCT EG, les effets signalés étaient minimes voire inexistantes. Une hyperuricémie peut survenir ou une crise de goutte peut être déclenchée chez certains patients recevant des diurétiques thiazidiques.

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/HCT EG, 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/HCT EG (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.

Lithium

L'association du lithium et d'Irbesartan/HCT EG 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-angiotensinealdostérone (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 du corps exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Grossesse:

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par 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 un ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

Les médicaments sulfamides ou les médicaments dérivés des sulfamides peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique menant à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. L'hydrochlorothiazide étant un sulfamide, seulement des cas isolés de glaucome aigu à angle fermé ont été rapportés à ce jour avec l'hydrochlorothiazide. Les symptômes sont l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire; ils surviennent typiquement dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement. En l'absence de traitement, un glaucome aigu à angle fermé peut induire une perte de vision permanente. Le traitement principal consiste à interrompre au plus vite l'administration du médicament. Des traitements médicaux ou chirurgicaux rapides peuvent s'avérer nécessaires si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline (voir rubrique 4.8).

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).

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'oedème 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/HCT EG 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.

Excipients

Lactose: ce médicament contient du lactose. 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).

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

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

Autres antihypertenseurs

L'effet antihypertenseur d'Irbesartan/HCT EG 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).

Produits contenant de l'aliskirène ou un IEC: Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (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 d'angiotensine. 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/HCT EG. Par conséquent, l'association de lithium et de Irbesartan/HCT EG 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 hypokaliémisants, 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 d'Irbesartan/HCT EG 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 sérique (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/HCT EG est administré avec des médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations des concentrations sériques de potassium (par exemple digitaliques, antiarythmiques).

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 antihypertenseur 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 non sélectifs 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)

Une adaptation posologique 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/HCT EG doit être pris 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

Une adaptation de la posologie des médicaments hypo-uricémiants peut s'avérer nécessaire puisque l'hydrochlorothiazide peut élever le taux d'acide urique sérique. Une augmentation du dosage de

probenécide ou de sulfapyrazone 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 posologie du calcium en fonction des résultats;

Carbamazépine

L'utilisation concomitante de carbamazépine et d'hydrochlorothiazide a été associée à un risque d'hyponatrémie symptomatique. Les taux d'électrolytes doivent être surveillés pendant l'utilisation concomitante. Si possible, une autre classe de diurétiques doit être utilisée.

Autres interaction:

L'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide peut être augmenté par les thiazidiques. Les agents anticholinergiques (tels que l'atropine, le bipéridène) 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, méthotrexate) et potentialisent leurs effets myélosuppressifs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI)

L'utilisation des ARAII n'est pas recommandée au cours du premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée lors du deuxième et troisième trimestre 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 premier 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 premier trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement avec 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 un ARAII doit être arrêté immédiatement et si, nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (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 deuxième trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide

Les expériences avec l'hydrochlorothiazide au cours de la grossesse sont limitées, surtout lors du premier trimestre. Les études sur les animaux sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. En se basant sur le mécanisme pharmacologique de l'action de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des deuxième et troisième trimestres peut compromettre la perfusion placentaire et provoquer des effets fœtaux et néonataux tels que l'ictère, des perturbations électrolytiques et la thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter les œdèmes et l'hypertension de la grossesse, ni pour la pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans un effet bénéfique sur le cours de la maladie. Il ne convient pas de prendre de l'hydrochlorothiazide pour traiter l'hypertension artérielle chez les femmes enceintes, sauf dans les rares cas où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Étant donné qu'Irbesartan/HCT EG contient de l'hydrochlorothiazide, son utilisation est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse. Le passage à un autre traitement adéquat doit être réalisé avant de planifier une grossesse.

Allaitement

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI)

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation d'Irbesartan/HCT EG au cours de l'allaitement, Irbesartan/HCT EG 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 ont mis en évidence l'excrétion d'irbésartan ou de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

Hydrochlorothiazide

De faibles quantités d'hydrochlorothiazide sont excrétées dans le lait maternel. L'administration de doses élevées de thiazides induit une diurèse intense et peut inhiber la production de lait. L'utilisation d'Irbesartan/HCT EG est déconseillée pendant l'allaitement. Si l'on utilise Irbesartan/HCT EG pendant l'allaitement, les doses utilisées doivent être les plus faibles possibles.

Fertilité

L'irbésartan n'a induit aucun effet sur la fertilité des rats traités ni sur leur descendance, jusqu'aux niveaux de doses induisant 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 que l'irbésartan affecte l'aptitude à conduire 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 de l'hypertension.

4.8 Effets indésirables

Association Irbésartan/hydrochlorothiazide

Parmi les 898 patients hypertendus qui ont reçu diverses posologies d'irbésartan/hydrochlorothiazide (dans la fourchette de 37,5 mg/6,25 mg à 300 mg/25 mg) dans des études contrôlées versus placebo, 29,5% des patients ont eu des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été vertiges (5,6%), fatigue (4,9%), nausées/vomissements (1,8%), et miction anormale (1,4%). De plus, des augmentations de l'azote uréique du sang (BUN) (2,3%), de créatine kinase (1,7%) et de créatinine (1,1%) ont aussi été fréquemment observées lors des essais cliniques.

Tableau 1 reprend les effets indésirables spontanément observés et les effets indésirables constatés lors des études contrôlés par placebo.

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$) □ fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) □ peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) □ rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) □ très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des

données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1: Effets indésirables au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo et des notifications spontanées*

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée: cas de réactions d'hypersensibilité, tels qu'angio-œdème, rash, urticaire

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée: hyperkaliémie

Affections du système nerveux

Fréquent: vertiges

Peu fréquent: vertiges orthostatiques

Fréquence indéterminée: céphalées

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquence indéterminée: acouphènes

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, dysgeusie

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent: ictère

Fréquence indéterminée: hépatites, anomalie de la fonction hépatique

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent: œdème des extrémités

Fréquence indéterminée: arthralgies, myalgies

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent: miction anormale

Fréquence indéterminée: altération de la fonction rénale incluant des cas isolés d'insuffisance rénale chez des patients à risque (voir rubrique 4.4)

Affections des organes de la reproduction et du sein

Peu fréquent: dysfonctionnement sexuel, modification de la libido

Troubles généraux et anomalie au site d'administration

Fréquent: fatigue

Investigations

Fréquent: augmentation des taux sanguins de l'azote uréique (BUN), créatinine et créatine kinase

Peu fréquent: baisses du potassium et du sodium plasmatiques

Information complémentaire sur chaque composant: en plus des effets indésirables listés ci-dessus pour l'association des composants, d'autres événements indésirables rapportés par ailleurs avec l'un des composants peuvent être des événements indésirables d'Irbesartan/HCT EG. Les tableaux 2 et 3 cidessous décrivent les événements indésirables rapportés avec les composants individuels d'Irbesartan/HCT EG.

Tableau 2: Effets indésirables rapportés avec l'utilisation de l'irbesartan seul

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée: anémie, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée: réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : hypoglycémie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent: douleur thoracique

Tableau 3: Effets indésirables (quelle que soit leur imputabilité au médicament) rapportés avec l'utilisation de l'hydrochlorothiazide seul

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)

Fréquence indéterminée: cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée: anémie aplasique, insuffisance médullaire, neutropénie/agranulocytose, anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée: dépression, troubles du sommeil

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée: vertiges, paresthésie, sensation de tête vide, agitation

Affections oculaires

Fréquence indéterminée: trouble transitoire de la vision, xanthopsie, épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé secondaire

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée: arythmies

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée: hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare : Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)

Fréquence indéterminée: détresses respiratoires (y compris pneumopathie et œdème pulmonaire)

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée: pancréatite, anorexie, diarrhée, constipation, irritation gastrique, sialadénite, perte d'appétit

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée: ictère (ictère choléstatique intrahépatique)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée: réactions anaphylactiques, nécrolyse épidermique toxique, angéites nécrosantes (vasculaires et cutanées), réactions de type lupus érythémateux cutané, aggravation d'un lupus érythémateux cutané, réaction de photosensibilisation, rash, 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

Troubles généraux et anomalies au site d'injection

Fréquence indéterminée: fièvre

Investigations

Fréquence indéterminée: déséquilibre électrolytique (dont hypokaliémie et hyponatrémie, voir rubrique 4.4), hyperuricémie, glycosurie, hyperglycémie, augmentation du cholestérol et des triglycérides

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

Description de certains effets indésirables

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).

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 :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Traitement:

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement en cas de surdosage par Irbesartan/HCT EG. 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.

Symptômes:

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

Le surdosage d'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 anti-arythmiques.

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 et diurétiques de l'angiotensine-II, associations
Code ATC: C09DA04.

Mécanisme d'action

Irbesartan/HCT EG 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 (sous-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 perturbation 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 blocage 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 systolique/diastolique pouvant atteindre 13,6/11,5 mm Hg, 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 300/25 mg. Chez ces patients, une diminution supplémentaire de la pression artérielle a été observée à la fois pour la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD) (13,3 et 8,3 mm Hg respectivement).

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 la pression artérielle systolique et diastolique (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, l'association de 150 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, en une seule prise par jour, a produit une baisse considérable de la pression artérielle sur 24 heures avec une réduction systolique/diastolique moyenne sur 24 heures de 15,8/10,0 mm Hg, effet placebo déduit. Le rapport vallée-pic sous Irbesartan/HCT EG 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/HCT EG 150/12,5 mg et Irbesartan/HCT EG 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 la pression artérielle systolique/diastolique 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/HCT EG, 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 de Irbesartan/HCT EG 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.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la tolérance de Irbesartan/HCT EG en traitement initial de l'hypertension artérielle sévère (définie par une PAD \geq 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 âgés de 75 ans ou plus. Douze pour cent (12%) des patients présentaient un diabète, 34% une hyperlipidémie et la pathologie 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 contrôlée (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 effets indésirables rapportés chez les patients traités par l'association étaient similaires à ceux du profil des effets indésirables rapportés chez les patients sous monothérapie. Pendant les 8 semaines de l'étude, aucun des groupes de traitement n'a rapporté de syncope. 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)

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le

groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe 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 de l'hydrochlorothiazide et de l'irbésartan n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de chacun des médicaments.

Absorption

L'irbésartan et l'hydrochlorothiazide sont des médicaments actifs par voie orale et ne nécessitent pas de biotransformation pour être actifs. Après administration orale de Irbesartan/HCT EG, la biodisponibilité absolue est respectivement de 60-80% et 50-80% pour l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide. Les aliments ne modifient pas la biodisponibilité de l'association. 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.

Distribution

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.

Linéarité/non-linéarité

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 3,0-3,5 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 posologique 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 posologique n'est nécessaire chez la personne âgée. La demi-vie plasmatique moyenne de l'hydrochlorothiazide varie entre 5 et 15 heures.

Biotransformation

Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ¹⁴C, 80 à 85% de la radioactivité plasmatique circulante peut être attribuée à l'irbésartan inchangé. L'irbésartan est métabolisé par le foie

par glyconoconjugaison 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'enzyme CYP2C9 du cytochrome P450; l'isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable.

Élimination

L'irbésartan et ses métabolites sont éliminés par voie biliaire et rénale. Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ¹⁴C, 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 les reins. 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 précliniques

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, hématoците);
- 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 10/10 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 évidence 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 carcinogénicité.

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 œdème sous-cutané) chez les fœtus 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

Malgré l'existence de données ambiguës sur l'effet génotoxique ou cancérigène dans certains modèles expérimentaux, la longue expérience de l'utilisation de l'hydrochlorothiazide chez l'homme ne permet pas de montrer une association entre son utilisation et une augmentation des néoplasmes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Lactose monohydraté

Amidon de maïs, prégélatinisé

Copovidone

Croscarmellose sodique (E468)

Silice colloïdale anhydre (E551)

Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage:

Hypromellose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Talc

Macrogol 8000

Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PVDC/Aluminium.

Irbesartan/HCT EG 150 mg/12,5mg comprimés pelliculés.

Emballage de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés.

Irbesartan/HCT EG 300 mg/12,5mg comprimés pelliculés.

Emballage de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 126 et 154 comprimés pelliculés.

Irbesartan/HCT EG 300 mg/25mg comprimés pelliculés.

Emballage de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 126 et 154 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

150 mg/12,5 mg	BE387003
300 mg/12,5 mg	BE387012
300 mg/25 mg	BE387021

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

Date de première autorisation: 28 février 2011

Date de renouvellement de l'autorisation:

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2023