ANSM - Mis à jour le : 14/09/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 150 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Irbésartan..... 150 mg
Hydrochlorothiazide..... 12,5 mg

Chaque comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 7,8 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ peut être pris en une prise par jour, pendant ou en dehors des repas.

Une adaptation des doses de chacun des composants pris individuellement (irbésartan et hydrochlorothiazide) peut être recommandée.

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

- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 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/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 300 mg/12,5 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par 300 mg d'irbésartan seul ou par IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 150 mg/12,5 mg,

- IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 300 mg/25 mg peut être administré chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par IRBESARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 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/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ peut être administré avec un autre médicament antihypertenseur (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Populations particulières

Insuffisance rénale

En raison de la présence d'hydrochlorothiazide, IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min). Les diurétiques de l'anse sont préférables aux thiazidiques dans cette population. 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/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ n'est pas indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Les thiazidiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique. Un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.3).

Personne âgée

Aucune adaptation posologique d'IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ n'est nécessaire chez la personne âgée.

Population pédiatrique

L'utilisation d'IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents car l'efficacité et la tolérance 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 une autre substance dérivée 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'association d'IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 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

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

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 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/ HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ, on devrait s'attendre à un effet similaire.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Quand IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ est utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, un contrôle périodique des taux sériques de potassium, de créatinine et d'acide urique est recommandé. Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente. IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Une hyperazotémie liée à la prise de diurétiques thiazidiques peut survenir chez des patients atteints d'une altération de la fonction rénale. Une adaptation 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 (ARAII) 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, d’ARAII 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 ARAII ne doivent pas être associés chez les patients atteints d’une néphropathie diabétique.

Angiœdème intestinal

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

Insuffisance hépatique

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

Sténose de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

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

Hyperaldostéronisme primaire

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

Effets métaboliques et endocriniens

Les thiazidiques sont susceptibles d'entraîner une intolérance au glucose. Un diabète sucré latent peut se révéler à l'occasion d'un traitement par thiazidique.

L’irbésartan peut induire une hypoglycémie, en particulier chez les patients diabétiques. Chez les patients traités par insuline ou antidiabétiques, une surveillance appropriée de la glycémie doit être envisagée ; un ajustement de la dose d'insuline ou des antidiabétiques peut être nécessaire lorsque cela est indiqué (voir rubrique 4.5).

Des augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides ont été observées sous traitement par diurétiques thiazidiques. Cependant, à la dose de 12,5 mg contenue dans IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ, des effets minimes voire aucun effet ont été signalés.

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/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ, en particulier en présence d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque et de diabète. Un contrôle approprié du potassium sérique chez ces patients à risque est recommandé.

Les diurétiques épargneurs potassiques, les suppléments en potassium ou les substituts salés contenant du potassium doivent être administrés avec prudence avec IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ (voir rubrique 4.5).

Il n'est pas démontré que l'irbésartan puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. Une déplétion chlorée est en général peu importante et dans la plupart des cas, ne requiert aucun traitement. Les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et provoquer une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de désordre connu du métabolisme calcique. Une hypercalcémie importante peut être le symptôme d'une hyperparathyroïdie masquée. Les thiazidiques doivent être interrompus avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Une augmentation de l'élimination urinaire du magnésium ayant été démontrée avec les thiazidiques, il peut en résulter une hypomagnésémie.

Cancer de la peau non mélanome

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

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

Lithium

L'association du lithium et d'IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Test antidopage

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

Général

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou, rarement, à une insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.5). Comme avec n'importe quel agent antihypertenseur, une baisse brutale de la pression artérielle chez des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez des patients avec ou sans antécédents allergiques ou d'asthme bronchique. Cependant, ces réactions allergiques sont plus vraisemblables chez les patients présentant de tels antécédents.

Des cas d'exacerbation ou d'activation de lupus érythémateux disséminé ont été rapportés lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec les diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Si de telles réactions surviennent durant le traitement, il est recommandé d'arrêter celui-ci. Si la reprise du traitement par diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Grossesse

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

Mises en garde spéciales concernant les excipients

Ce médicament contient du lactose et du sodium.

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) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

Les médicaments à base de de sulfamides ou de dérivés de sulfamide**s**, peuvent provoquer une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. L'hydrochlorothiazide étant un sulfamide, seuls des cas isolés de glaucome aigu à angle fermé ont été rapportés jusqu'alors avec l'hydrochlorothiazide. Les symptômes incluent l'apparition soudaine d'une réduction de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent en règle générale dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut induire une perte de la vision permanente. La première mesure à adopter est l'arrêt du traitement le plus rapidement possible. Un recours rapide à un traitement médicamenteux ou à la chirurgie peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure les antécédents d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline (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 augmenté lors de l'utilisation simultanée d'autres antihypertenseurs. L'irbésartan et l'hydrochlorothiazide (à des doses allant jusqu'à 300 mg d'irbésartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide) ont été administrés sans problème de tolérance avec d'autres antihypertenseurs dont les antagonistes calciques et les bêtabloquants. Un traitement préalable par des diurétiques à dose élevée peut provoquer une hypovolémie et un risque d'hypotension lorsqu'un traitement par l'irbésartan avec ou sans diurétiques thiazidiques est instauré, sauf si la déplétion volémique est préalablement corrigée (voir rubrique 4.4).

Les 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. 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/ HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ. Par conséquent, l'association de lithium et d'IRBESARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ est déconseillée (voir rubrique 4.4). Si cette association se révèle nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

Médicaments modifiant la kaliémie

La déplétion potassique due à l'hydrochlorothiazide est atténuée par l'effet épargneur de potassium de l'irbésartan. Cependant, on peut s'attendre à ce que cet effet de l'hydrochlorothiazide sur la kaliémie soit potentialisé par d'autres médicaments qui induisent une perte potassique ou une hypokaliémie (tels que les diurétiques hypokaliémiants, les laxatifs,

l'amphotéricine, la carbénoxolone, la pénicilline G sodique). A l'inverse, en se fondant sur l'expérience acquise avec les autres médicaments affaiblissant le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante d'IRBESARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ avec des diurétiques épargneurs potassiques, une supplémentation en potassium, des sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium plasmatique (par exemple héparine sodique) peut donner lieu à une élévation de la kaliémie. Il est recommandé une surveillance adéquate du potassium sérique chez les patients à risque (voir rubrique 4.4).

Médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations de la kaliémie

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

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Lorsque les antagonistes de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (c'est-à-dire les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs), une atténuation de l'effet 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 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/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ 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 probénécide ou de sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

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

Carbamazépine : l'administration concomitante de carbamazépine et d'hydrochlorothiazide a été associée à un risque d'hyponatrémie symptomatique. Il est nécessaire de surveiller les électrolytes en cas d'administration simultanée. Si possible, une autre classe de diurétiques doit être utilisée.

Autres interactions : 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'évènements 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 (ARAII) :

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

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC lors du 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue.

Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette

classe. A moins que le traitement avec un ARAII soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entrainer 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 2ème trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute du crâne.

Les nouveau-nés de mères traitées par un ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide :

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte-tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2ème et 3ème trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

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

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ contenant de l'hydrochlorothiazide, il n'est pas recommandé durant le premier trimestre de la grossesse. Un changement pour un traitement alternatif adapté devra être effectué avant d'envisager une grossesse.

Allaitement

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

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation d'IRBESARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ au cours de l'allaitement, IRBESARTAN/ HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ n'est pas recommandé. Il est conseillé d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en particulier pour l'allaitement des nouveau-nés et des prématurés.

On ignore si l'irbésartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez le rat, ont montré que l'irbésartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait (voir rubrique 5.3).

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faible quantité. Les dérivés thiazidiques à fortes doses entraînant une diurèse intense, ils peuvent inhiber la lactation. L'utilisation d'IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ au cours de l'allaitement est déconseillée. En cas d'utilisation d'IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ au cours de l'allaitement, les doses doivent rester aussi faibles que possible.

Fertilité

L'irbésartan n'a pas présenté d'effets sur la fécondité des rats traités et leurs descendances jusqu'aux doses entrainant les premiers signes de toxicité parentale (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8. Effets indésirables

Association Irbésartan/hydrochlorothiazide

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.

Le tableau 1 décrit les effets indésirables rapportés spontanément ainsi que ceux observés dans les études contrôlées versus placebo.

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1000, 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). 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

Classe Système Organe	Fréquence	Effet Indésirable
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	cas de réactions d'hypersensibilité, tels qu'angiœdème, rash, urticaire
Affections 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

Classe Système Organe	Fréquence	Effet Indésirable
Affections vasculaires	Peu fréquent	bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	nausées/vomissements
	Peu fréquent	diarrhée
	Fréquence indéterminée	dyspepsie, dysgueusie
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	ictères
	Fréquence indéterminée	hépatite, 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 accidents liés au site d'administration	Fréquent	fatigue
Investigations	Fréquent	augmentation des taux sanguins de l’azote uréique, 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/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ. Les tableaux 2 et 3 ci-dessous décrivent les évènements indésirables rapportés avec les composants individuels d’IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ.

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

Classe Système Organe	Fréquence	Effet Indésirable
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration	Peu fréquent	douleur thoracique
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	réaction anaphylactique y compris choc anaphylactique
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	thrombocytopénie, anémie
Affections du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	hypoglycémie
Troubles gastro-intestinaux	Rare	angiœdème gastro-intestinaux

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés avec l'utilisation de l'hydrochlorothiazide seul.

Classe Système Organe	Fréquence	Effet Indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	anémie aplasique, insuffisance médullaire, neutropénie/agranulocytose, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie.
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 secondaire à angle fermé
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	arythmies cardiaques
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	détresse respiratoire (y compris pneumopathie et œdème pulmonaire)
	Très rare	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	pancréatite, anorexie, diarrhée, constipation, irritation gastrique, sialadénite, perte d'appétit

Classe Système Organe	Fréquence	Effet Indésirable
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	ictère (ictère cholestatique intra-hépatique)
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée	néphrite interstitielle, altération de la fonction rénale
Affections de la peau et du tissus sous- cutané	Fréquence indéterminée	réactions anaphylactiques, nécrolyse épidermique toxique, angéites nécrosantes (vasculaires et cutanées), réactions de type lupus érythémateux disséminé, aggravation d'un lupus érythémateux cutané, réaction de photosensibilisation, rash, urticaire
Affections musculosquelettiques et systémiques	Fréquence indéterminée	faiblesse, spasme musculaire
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Fréquence indéterminée	cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	fièvre
Investigations	Fréquence indéterminée	déséquilibre électrolytique (dont hypokaliémie et hyponatrémie, voir rubrique 4.4), hyperuricémie, glycosurie, hyperglycémie, augmentation du cholestérol et des triglycérides

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement en cas de surdosage par IRBESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ. Le patient doit être placé sous étroite surveillance, un traitement symptomatique et le maintien des fonctions vitales sera instauré. Les mesures à prendre dépendent du temps passé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. Des mesures telles que l'induction de vomissements et/ou le lavage gastrique sont suggérées. Le charbon activé peut être utile dans le traitement du surdosage.

Les dosages sanguins des électrolytes et de la créatinine devront être pratiqués fréquemment.

En cas d'hypotension, le patient devra être placé en décubitus et un remplissage volémique hydrosodé effectué rapidement.

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE et DIURETIQUES, code ATC : C09DA04.

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

L'irbésartan est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine-II (type AT1), actif par voie orale. Il bloque tous les effets de l'angiotensine-II faisant intervenir les récepteurs AT1, indépendamment de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine-II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine-II (AT1) provoque une élévation des taux plasmatiques de rénine et des taux d'angiotensine-II et une baisse de la concentration plasmatique d'aldostérone.

La kaliémie n'est pas modifiée de façon significative par l'irbésartan seul aux doses recommandées en dehors des patients à risque de 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 mmHg, effet placebo déduit. L'association de 300 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide a permis une réduction globale de la pression artérielle pouvant atteindre 13,6/11,5 mmHg (PAS/PAD), effet placebo déduit.

Des données cliniques limitées (7 sur 22 patients) suggèrent que les patients non contrôlés par l'association à la dose de 300 mg/12,5 mg peuvent répondre à une dose plus élevée de 300 mg/25 mg. Chez ces patients, une 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 mmHg respectivement).

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

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

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/HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ, un phénomène de rebond n'a pas été observé que ce soit avec l'irbésartan ou avec l'hydrochlorothiazide.

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

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

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

L'étude a recruté 58 % d'hommes. L'âge moyen des patients était de 52,5 ans, 13 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et seulement 2 % étaient 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 événements indésirables rapportés chez les patients traités par l'association étaient similaires à ceux du profil des événements indésirables rapporté chez les patients sous monothérapie. Pendant les 8 semaines de l'étude, il n'y a pas eu de syncope rapporté dans aucun des groupes de traitement. Dans le groupe de l'association et dans le groupe de la monothérapie, l'hypotension a été rapportée comme effet indésirable chez respectivement 0,6 % et 0 % des patients et la sensation de vertige chez respectivement 2,8 % et 3,1 % des patients.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

L’utilisation de l’association d’un inhibiteur de l’enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l’angiotensine II (ARAII) 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 ARAII, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARAII 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 ARAII 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 ? 50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 % : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 % : 3,68-4,31) pour le CE.

Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 % : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

L'irbésartan présente une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose dans une fourchette de 10 à 600 mg. A des doses supérieures à 600 mg, on observe une augmentation moins que proportionnelle de l'absorption orale : la cause en est inconnue. La clairance totale et la clairance rénale sont respectivement de 157-176 et 3-3,5 ml/min. La demi-vie d'élimination terminale de l'irbésartan est 11-15 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes trois jours après le début d'un traitement en une seule prise par jour. Une accumulation limitée d'irbésartan (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.

Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}C, 80 à 85 % de la radioactivité plasmatique circulante peut être attribuée à l'irbésartan inchangé. L'irbésartan est métabolisé par le foie par glycuronoconjugaison et oxydation. Le métabolite circulant principal est le glucuronide d'irbésartan (approximativement 6 %). Des études in vitro ont montré que l'irbésartan est oxydé principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450 ; l'isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable. L'irbésartan et ses métabolites sont éliminés par voie biliaire et rénale. Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au 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 le rein. Au moins 61 % de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée dans les 24 heures suivant la prise. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire mais pas la barrière hémato-encéphalique, et est excrété dans le lait maternel.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Irbésartan/Hydrochlorothiazide

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

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

- modifications rénales, caractérisées par une légère augmentation de l'urée et de la créatinine sériques, et une hyperplasie/hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire qui sont la conséquence directe de l'action de l'irbésartan sur le système rénine-angiotensine,

- une légère diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite),

- une décoloration de l'estomac, des ulcères et des nécroses focales de la muqueuse gastrique ont été observés chez quelques rats aux doses de 90 mg/kg/jour d'irbésartan, de 90 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide et de 10 mg/10 mg/kg/jour de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide dans l'étude de toxicité à 6 mois. Ces lésions n'ont pas été observées chez le macaque,

- diminution de la kaliémie due à l'hydrochlorothiazide, évitée en partie quand l'hydrochlorothiazide était donné en association avec l'irbésartan.

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

Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rates recevant une association d'irbésartan/ hydrochlorothiazide à des doses toxiques pour la mère. Les effets de l'association d'irbésartan/ hydrochlorothiazide sur la fertilité n'ont pas été évalués dans des études sur l'animal car aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été mis en 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.

Dans les études cliniques menées chez le rat mâle et femelle, la fécondité et la performance de reproduction n’ont pas été affectées même à des doses orales d’irbésartan entrainant une certaine toxicité parentale (de 50 à 650 mg/kg/jour) y compris la mortalité à la dose la plus élevée. Aucun effet significatif n’a été observé sur le nombre de *corpora lutea*, d’implants ou de fœtus vivants. L’irbésartan n’a pas affecté la survie, le développement et la reproduction de la descendance. Les études chez l’animal démontrent que l’irbésartan radiomarqué est détecté dans les fœtus chez le rat et chez le lapin.

Chez la rate allaitante, l'irbésartan est excrété dans le lait.

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

Existence de données ambiguës sur l'effet génotoxique ou cancérigène dans certains modèles expérimentaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

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 (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) : 2 ans.
Plaquettes (Aluminium/Aluminium) et flacons PEHD : 3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Plaquettes (Aluminium/Aluminium) et flacons PEHD :

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Tailles de conditionnement :

7, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 100 comprimés pelliculés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.

7, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 100 comprimés pelliculés sous plaquettes Aluminium /Aluminium.

100, 250 comprimés pelliculés en flacons PEHD.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

SANDOZ

9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT

92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 346 974 3 2 : 7 comprimés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 346 976 6 1 : 14 comprimés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 346 977 2 2 : 28 comprimés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 346 978 9 0 : 30 comprimés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 346 979 5 1 : 56 comprimés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 346 980 3 3 : 84 comprimés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 346 982 6 2 : 90 comprimés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 346 983 2 3 : 7 comprimés sous plaquettes Aluminium/Aluminium.
- 34009 346 984 9 1 : 14 comprimés sous plaquettes Aluminium/Aluminium.
- 34009 346 985 5 2 : 28 comprimés sous plaquettes Aluminium/Aluminium.
- 34009 346 986 1 3 : 30 comprimés sous plaquettes Aluminium/Aluminium.
- 34009 346 987 8 1 : 56 comprimés sous plaquettes Aluminium/Aluminium.
- 34009 346 988 4 2 : 84 comprimés sous plaquettes Aluminium/Aluminium.
- 34009 346 990 9 2 : 90 comprimés sous plaquettes Aluminium/Aluminium.

- 34009 576 699 4 2 : 98 comprimés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 576 700 2 3 : 100 comprimés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 576 701 9 1 : 98 comprimés sous plaquettes Aluminium/Aluminium.
- 34009 576 702 5 2 : 100 comprimés sous plaquettes Aluminium/Aluminium.
- 34009 576 703 1 3 : 100 comprimés en flacons (PEHD).
- 34009 576 704 8 1 : 250 comprimés en flacons (PEHD)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I