

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr AVALIDE®

irbesartan et hydrochlorothiazide

Comprimés à 150/12,5 mg, à 300/12,5 mg et à 300/25 mg

Bloqueur des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II et diurétique

sanofi-aventis Canada, Inc.
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8

Date de rédaction :
le 25 février 2000

Distribué par Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, QC 1 800 267-0005

Date de révision :
Le 29 décembre 2008

Numéro de contrôle : 125068

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	41
AU SUJET DE CE MÉDICAMENT.....	41
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	42
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	41
UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT.....	Error! Bookmark not defined.
PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES	42
COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT	Error! Bookmark not defined.
POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS	Error! Bookmark not defined.

Pr AVALIDE*

irbesartan et hydrochlorothiazide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Comprimé 150/12,5 mg 300/12,5 mg 300/25 mg	Monohydrate de lactose <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Présentation, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

AVALIDE (irbesartan et hydrochlorothiazide) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle lorsqu'un traitement d'association est approprié.

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

AVALIDE n'est pas indiqué dans le traitement initial de l'hypertension essentielle légère à modérée.

Personnes âgées (> 65 ans) : Lors des études cliniques, on n'a observé aucune différence globale, en termes d'efficacité et d'innocuité, entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'AVALIDE n'ont pas été établies (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières).

CONTRE-INDICATIONS

AVALIDE (irbesartan et hydrochlorothiazide) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'un de ses ingrédients.

Étant donné qu'il renferme de l'hydrochlorothiazide, cet agent est contre-indiqué chez les patients souffrant d'anurie et chez ceux présentant une hypersensibilité à d'autres médicaments dérivés des sulfamides.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation de bloqueurs des récepteurs AT₁ de l'angiotensine (BRA) au cours de la grossesse peut entraîner la morbidité et même la mort chez le fœtus. En cas de grossesse, on devrait interrompre le plus tôt possible l'administration d'AVALIDE. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières.)

Généralités

Les effets de l'irbesartan sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés, mais compte tenu de ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que l'irbesartan altère ces fonctions. Toutefois, puisque des étourdissements ou de la fatigue peuvent se manifester lors d'un traitement antihypertenseur, il faut en tenir compte lorsqu'on s'engage dans de telles activités.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir la section TOXICOLOGIE pour connaître les données chez les animaux.

Appareil cardiovasculaire

Hypotension

On a signalé, à l'occasion, une hypotension symptomatique après l'administration de l'irbesartan et, dans certains cas, après la prise de la première dose. L'hypotension se manifesterait plus vraisemblablement chez des patients qui présentent une déplétion volumique induite par un diurétique, un régime hyposodé, la dialyse, la diarrhée ou des vomissements. Chez ces patients, on devrait amorcer le traitement sous étroite surveillance médicale en raison du risque de chute de la tension artérielle (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il faut aussi tenir compte de ce phénomène chez les patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie vasculaire cérébrale chez lesquels une baisse excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Sténose valvulaire

En raison de certaines présomptions théoriques, on peut se préoccuper du fait que les patients souffrant d'une sténose aortique pourraient être particulièrement exposés au risque d'une irrigation coronarienne réduite lorsqu'ils sont traités par des vasodilatateurs parce que, dans leur cas, on n'assiste pas à une réduction aussi marquée de la postcharge.

Système endocrinien/métabolisme

Les diurétiques thiazidiques, incluant l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner des déséquilibres hydriques ou électrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique).

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

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

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

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

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

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

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

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

Système immunitaire

Réaction d'hypersensibilité

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

Lupus érythémateux aigu disséminé

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

Fonction rénale

Azotémie

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

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

Insuffisance rénale

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

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

Les diurétiques thiazidiques devraient être administrés avec prudence.

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

Populations particulières

Femmes enceintes : Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine (SRAA), administrés à des femmes enceintes, peuvent entraîner, chez le fœtus ou le

nouveau-né, la morbidité et même la mort. En cas de grossesse, on devrait interrompre le plus tôt possible l'administration d'AVALIDE.

L'utilisation d'un BRA pendant la grossesse est déconseillée. Les données épidémiologiques sur le risque de tératogénicité suivant l'exposition aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (une autre classe de médicaments agissant sur le SRAA) durant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes. Toutefois, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Étant donné les données actuellement disponibles sur le risque pendant le traitement avec un BRA, des risques semblables pourraient exister pour cette classe de médicaments. Les patientes qui souhaitent devenir enceintes doivent prendre un traitement antihypertenseur de rechange, dont le profil d'innocuité a été établi durant la grossesse. En cas de grossesse, le traitement par un bloqueur de l'angiotensine II doit être interrompu sur-le-champ, et, le cas échéant, un traitement de rechange doit être instauré.

L'utilisation de BRA au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse est associée à une fœtotoxicité chez l'humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, ossification du crâne, retard) et à une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

On devrait suivre de près l'état des nourrissons ayant été exposés in utero à un BRA pour déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, on devrait s'attacher à la normalisation de la tension artérielle et de l'irrigation rénale. Une transfusion d'échange peut s'avérer nécessaire pour renverser l'hypotension ou pour suppléer à une fonction rénale altérée. Cependant, le peu de données sur ces procédures n'a pas montré de bienfait clinique significatif. L'irbesartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

Les diurétiques thiazidiques traversent le placenta et sont décelables dans le sang du cordon ombilical. L'utilisation courante des diurétiques chez les femmes enceintes, par ailleurs en bonne santé, n'est pas recommandée et expose la mère et le fœtus à des risques inutiles, incluant la jaunisse chez le fœtus ou le nouveau-né, la thrombocytopénie et même d'autres réactions indésirables qui sont survenues chez les adultes. Les diurétiques ne préviennent pas l'apparition de toxémie durant la grossesse et aucune donnée satisfaisante ne prouve qu'ils sont utiles dans le traitement de cette affection.

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si l'irbesartan est excrété dans le lait maternel. Cependant, on a décelé des taux importants de radioactivité dans le lait des rates allaitantes. Les diurétiques thiazidiques sont excrétés dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et que le risque d'affecter gravement le nourrisson allaité au sein est possible, le médecin devrait décider s'il faut arrêter l'allaitement au sein ou l'administration du médicament, compte tenu de l'importance du médicament pour la mère.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les 2 650 patients hypertendus ayant reçu l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide pendant les études cliniques, 618 étaient âgés de 65 ans ou plus. On n'a observé aucune différence globale, liée à l'âge, en ce qui a trait aux effets secondaires;

toutefois, on ne peut écarter le risque d'une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité d'AVALIDE (irbesartan et hydrochlorothiazide) a été évaluée chez plus de 2 746 patients atteints d'hypertension essentielle, dont 968 ont été traités pendant au moins un an.

Les céphalées (11,0 %) ont été la réaction indésirable le plus couramment signalée (chez ≥ 10 % des patients traités par AVALIDE) et elles se sont manifestées plus fréquemment dans le groupe sous placebo (16,1 %).

Les réactions indésirables entraînant le plus couramment une intervention clinique (abandon d'AVALIDE) ont été les étourdissements (0,7 %) et les céphalées (0,7 %). L'hypotension se manifeste plus vraisemblablement chez des patients qui présentent une déplétion volumique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire : Hypotension).

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

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Hypertension

Lors d'études cliniques contrôlées par placebo, on a interrompu le traitement en raison d'une réaction indésirable, observée en clinique ou en laboratoire, chez 3,6 % des patients traités par l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide, par rapport à 6,8 % des patients recevant le placebo.

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

Tableau 1 : Effets indésirables, sans égard à leur lien avec le médicament, qui se sont manifestés, lors d'études cliniques contrôlées par placebo, chez ≥ 1 % des patients ayant reçu l'association irbesartan/ hydrochlorothiazide

	Irbesartan/ HCTZ n = 898 (%)	Irbesartan n = 400 (%)	HCTZ n = 380 (%)	Placebo n = 236 (%)
<i>Appareil cardiovasculaire</i>				
Œdème	3,1	1,5	1,6	2,5
Tachycardie	1,2	0,5	0,5	0,4
<i>Peau</i>				
Rash	1,2	1,8	3,2	1,7
<i>Appareil gastro-intestinal</i>				
Nausées / vomissements	3,2	1,5	2,4	0,4
Dyspepsie	2,1	0,3	1,6	0,8
Diarrhée	2,1	2,8	1,1	3,4
Douleurs abdominales	1,7	1,5	1,6	0,8
<i>Organisme entier</i>				
Fatigue	6,5	4,0	3,2	3,0
Grippe	2,8	2,0	1,8	1,3
Douleurs thoraciques	1,8	1,5	1,6	1,3
<i>Système immunitaire</i>				
Allergie	1,1	0,5	0,5	0
<i>Appareil locomoteur</i>				
Douleurs musculosquelettiques	6,5	6,0	9,7	4,7
Crampes musculaires	1,0	0,8	2,1	1,3
<i>Système nerveux</i>				
Céphalées	11	9,3	11,6	16,1
Étourdissements	7,6	5,5	4,7	4,2
Étourdissements orthostatiques	1,1	1,0	0,8	0,4
Anxiété/nervosité	1,0	1,0	0,5	1,7
<i>Reins et appareil génito-urinaire</i>				
Mictions anormales	1,9	0,5	2,1	0,8
Infection des voies urinaires	1,6	1,5	2,4	2,5
<i>Appareil respiratoire</i>				
IVRS	5,6	8,3	7,1	5,5
Anomalies des sinus	2,9	4,5	3,2	4,7
Toux	2,2	2,3	2,6	3,0
Pharyngite	2,1	2,3	2,9	1,7
Rhinite	1,9	2,0	1,6	2,5

Hypertension grave

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

Tableau 2 : Effets indésirables les plus courants, sans égard à leur lien avec le médicament, qui se sont manifestés, lors d'études cliniques contrôlées, chez ≥ 1 % des patients souffrant d'hypertension grave ayant reçu l'association irbesartan/hydrochlorothiazide

	Nombre (%) de sujets Irbesartan/HCTZ n = 468	Nombre (%) de sujets Irbesartan n = 227
Céphalées	19 (4,1)	15 (6,6)
Étourdissements	16 (3,4)	9 (4,0)
Rhinopharyngite	8 (1,7)	10 (4,4)
Bronchite	6 (1,3)	6 (2,6)
Fatigue	6 (1,3)	1 (0,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (1,3)	4 (1,8)
Dysfonctionnement érectile	5 (1,1)	0
Nausées	5 (1,1)	5 (2,2)
Diarrhée	4 (0,9)	3 (1,3)
Sinusite	4 (0,9)	3 (1,3)
Toux	3 (0,6)	4 (1,8)
Spasmes musculaires	2 (0,4)	3 (1,3)

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

Le taux d'abandons en raison des effets indésirables a été de 1,9 % dans le groupe sous AVALIDE et de 2,2 % dans celui sous irbesartan.

Irbesartan seul

De plus, on a noté chez moins de 1 % des patients recevant l'irbesartan, les effets suivants qui pourraient être importants et qui pourraient ou non être reliés au médicament :

Organisme entier : fièvre.

Appareil cardiovasculaire : bouffées vasomotrices, hypertension, infarctus du myocarde, angine de poitrine, arythmies et troubles de la conduction, arrêt cardiorespiratoire, insuffisance cardiaque, crise hypertensive.

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

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

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

Appareil locomoteur : crampes musculaires, arthrite, myalgie, faiblesse musculaire.

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

Reins et appareil génito-urinaire : miction anormale.

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

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

Anomalies des résultats hématologiques et biologiques

AVALIDE

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

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

Irbesartan

Tests d'exploration fonctionnelle hépatique : Lors d'études contrôlées par placebo, on a noté une élévation d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale des concentrations d'ASAT et d'ALAT chez 0,1 % et 0,2 %, respectivement, des patients traités par l'irbesartan, et chez 0,3 %

et 0,3 %, respectivement, de ceux recevant le placebo. L'incidence cumulative de l'élévation d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale des concentrations d'ASAT et (ou) d'ALAT a été de 0,4 % chez les patients traités par l'irbesartan pendant une période moyenne de plus de un an.

Hyperkaliémie : Lors d'études contrôlées par placebo, on a signalé une élévation des taux sériques de potassium supérieure à 10 %, chez 0,4 % des patients prenant l'irbesartan par rapport à 0,5 % de ceux recevant le placebo.

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

Hémoglobine : Des diminutions moyennes de l'hémoglobine de 0,16 g/dL ont été observées chez des patients recevant l'irbesartan. Aucun patient n'a dû abandonner le traitement en raison d'anémie.

Neutropénie : Une neutropénie ($< 1\ 000$ cellules/mm³) a été observée chez 0,3 % des patients traités par l'irbesartan, par rapport à 0,5 % de ceux recevant le placebo.

Lors des études cliniques, l'incidence des effets suivants, liés ou non au médicament, a été inférieure à 1 % : anémie, thrombocytopénie, lymphocytopénie et élévation de la créatine-kinase.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Après la commercialisation de l'irbesartan, on a signalé de rares cas d'angio-œdème (enflure du visage, des lèvres ou de la langue). Les réactions indésirables suivantes, sans égard au lien avec le médicament, ont été signalées très rarement après la commercialisation : syncope, asthénie, myalgie, ictère, résultats élevés des tests d'exploration fonctionnelle hépatique et dysfonctionnement rénal incluant des cas isolés d'insuffisance rénale chez les patients à risque (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Insuffisance rénale).

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Diurétiques

Les patients prenant un diurétique, particulièrement depuis peu, pourraient présenter à l'occasion une baisse excessive de la tension artérielle après l'amorce du traitement par l'irbesartan. On peut réduire le risque d'hypotension symptomatique induite par l'irbesartan en arrêtant la prise

du diurétique avant d'administrer l'irbesartan ou en en diminuant la dose initiale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire : Hypotension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On n'a signalé aucune interaction d'importance clinique lors de l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques.

Agents élevant les concentrations sériques de potassium

Étant donné que l'irbesartan diminue la production d'aldostérone, on ne devrait administrer des suppléments de potassium ou des diurétiques d'épargne potassique que dans le cas d'une hypokaliémie diagnostiquée et en suivant de près les concentrations sériques de potassium. Les substituts de sel contenant du potassium devraient aussi être utilisés avec prudence. L'administration concomitante d'un diurétique thiazidique peut atténuer tout effet que pourrait avoir l'irbesartan sur les concentrations sériques de potassium.

Sels de lithium

Comme avec les autres médicaments qui éliminent le sodium, la clearance du lithium peut être réduite en présence d'irbesartan. Il faut donc suivre de près les concentrations sériques de lithium, si l'on administre des sels de lithium en même temps que l'irbesartan.

Généralement, on ne devrait pas administrer de lithium avec des diurétiques. En effet, les diurétiques réduisent la clearance rénale du lithium et augmentent le risque de toxicité au lithium.

Warfarine

Lors de l'administration de 300 mg d'irbesartan, une fois par jour, on n'a noté, à l'état d'équilibre, aucun effet pharmacodynamique sur le temps de prothrombine chez les sujets dont l'état était stabilisé par la warfarine.

Digoxine

Lors de l'administration de 150 mg d'irbesartan, une fois par jour, on n'a observé, à l'état d'équilibre, aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine. Tout déséquilibre électrolytique causé par les diurétiques thiazidiques peut prédisposer à des arythmies induites par des agents digitaliques.

Simvastatine

Lorsque l'irbesartan a été administré dans le cadre d'une étude de petite envergure portant sur une seule dose administrée à 12 jeunes hommes en bonne santé, âgés entre 19 et 39 ans, les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de simvastatine n'ont pas été affectées par l'administration concomitante de 300 mg d'irbesartan. Les valeurs de la simvastatine, administrée seule ou en association avec l'irbesartan, ont fortement varié.

Nifédipine

La pharmacocinétique de l'irbesartan n'a pas été altérée par l'administration concomitante de nifédipine.

Alcool, barbituriques ou narcotiques

Les diurétiques peuvent potentialiser l'hypotension orthostatique.

Médicaments antidiabétiques (agents oraux et insuline)

L'administration de diurétiques peut dicter l'adaptation posologique des médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments antihypertenseurs

Risque d'effets additifs ou de potentialisation de l'effet diurétique.

Cholestyramine et résines (colestipol)

L'absorption de l'hydrochlorothiazide est altérée en présence de résines échangeuses d'anions. Les patients doivent prendre AVALIDE au moins une heure avant ou quatre heures après ces médicaments.

Corticostéroïdes, corticotrophine

Une déplétion électrolytique accrue, particulièrement l'hypokaliémie, peut survenir lors de l'administration concomitante de diurétiques.

Amines pressives (p. ex. : noradrénaline)

En présence de diurétiques, on peut observer une diminution de la réponse aux amines pressives, mais cette réaction n'est pas suffisamment importante pour exclure l'utilisation de ces agents.

Myorelaxants, curarisants non dépolarisants (p. ex. : tubocurarine)

En présence de diurétiques, l'organisme pourrait réagir plus fortement au myorelaxant.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Chez certains patients, l'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien peut réduire les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertenseurs des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique et des diurétiques thiazidiques. Par conséquent, lorsqu'on administre simultanément AVALIDE et un anti-inflammatoire non stéroïdien, on doit surveiller étroitement le patient pour déterminer si l'on obtient l'effet diurétique souhaité.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-médicament à base d'herbes médicinales

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- La posologie doit être personnalisée.
- L'association à dose fixe n'est pas destinée au traitement initial, sauf en cas d'hypertension grave.
- La dose d'AVALIDE (irbesartan et hydrochlorothiazide) doit être établie par l'adaptation des doses individuelles de chacun des deux agents.
- AVALIDE n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
- Une adaptation posologique peut être nécessaire chez les patients sous hémodialyse (voir Posologie recommandée et adaptation posologique - Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale).

Posologie recommandée et adaptation posologique

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

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

Irbesartan en monothérapie

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

HYPERTENSION GRAVE (TAD en position assise \geq 110 mm Hg)

Dans le traitement initial de l'hypertension grave, la dose de départ d'AVALIDE est de un comprimé à 150/12,5 mg, une fois par jour (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et ESSAIS CLINIQUES : Hypertension grave). Après deux à quatre semaines de traitement, on peut augmenter la dose jusqu'à un maximum de un comprimé de 300/25 mg, une fois par jour. AVALIDE n'est pas recommandé en traitement initial en cas de déplétion volumique intravasculaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hypotension**).

ADAPTATION POSOLOGIQUE CHEZ LES POPULATIONS PARTICULIÈRES

Traitement par un diurétique

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

Personnes âgées

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

On peut administrer AVALIDE à la posologie habituelle si le patient présente une clairance de la créatinine > 30 mL/min. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale plus grave, les

diurétiques de l'anse sont plus appropriés que les diurétiques thiazidiques. AVALIDE n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, on devrait informer le patient de communiquer avec le centre antipoison de leur région.

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

Irbesartan

Il n'existe aucune donnée concernant le surdosage chez l'être humain. Les manifestations les plus probables du surdosage seraient l'hypotension et/ou la tachycardie; la bradycardie pourrait aussi se manifester dans ce cas-là. L'irbesartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

Hydrochlorothiazide

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

AVALIDE (irbesartan et hydrochlorothiazide) allie l'action de l'irbesartan, un bloqueur des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, et celle de l'hydrochlorothiazide, un diurétique thiazidique.

Irbesartan

L'irbesartan inhibe les effets de l'angiotensine II par blocage des récepteurs AT₁.

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

L'irbesartan inhibe les effets de vasoconstriction et de sécrétion d'aldostérone de l'angiotensine II, en bloquant spécifiquement, de façon non compétitive, sa liaison aux récepteurs AT₁ qui se trouvent dans de nombreux tissus. L'irbesartan n'exerce aucune activité agoniste sur les récepteurs AT₁. Les récepteurs AT₂ se trouvent, eux aussi, dans de nombreux tissus, mais, jusqu'à présent, ils n'ont pas été associés à l'homéostasie cardiovasculaire. L'irbesartan n'a essentiellement aucune affinité pour les récepteurs AT₂.

L'irbesartan n'inhibe pas l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ou kininase II, qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et qui décompose la bradykinine. Il ne bloque pas non plus l'effet de la rénine ou d'autres récepteurs d'hormones ou canaux ioniques qui jouent un rôle dans la régulation cardiovasculaire de la tension artérielle et de l'homéostasie du sodium.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Les diurétiques thiazidiques agissent sur les mécanismes tubulaires rénaux de la réabsorption des électrolytes, en augmentant directement l'excrétion du sodium et du chlorure en quantités à peu près égales. De façon indirecte, l'action diurétique de l'hydrochlorothiazide réduit le volume plasmatique et, par voie de conséquence, accroît l'activité de la rénine plasmatique, la sécrétion d'aldostérone et la perte de potassium dans l'urine et abaisse les concentrations sériques de potassium. Le lien rénine-aldostérone est régi par l'angiotensine II, donc, l'administration concomitante d'un bloqueur des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II tend à renverser la perte de potassium associée à ces diurétiques.

On ne comprend pas complètement le mécanisme par lequel les diurétiques thiazidiques exercent leur effet antihypertenseur.

Pharmacodynamie

Irbesartan

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

Chez les patients hypertendus, l'inhibition des récepteurs de l'angiotensine II, suivant l'administration prolongée d'irbesartan, élève de 1,5 à 2 fois les concentrations plasmatiques d'angiotensine II et de 2 à 3 fois les taux plasmatiques de rénine. Les concentrations d'aldostérone diminuent généralement après l'administration de l'irbesartan. Toutefois, aux doses recommandées, les concentrations sériques de potassium ne sont pas modifiées de façon significative.

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

L'effet antihypertenseur de l'irbesartan se manifeste après l'administration de la première dose et il est très notable après une à deux semaines, l'effet maximal se produisant dans les quatre à six semaines. Lors d'études prolongées, l'effet de l'irbesartan a semblé se maintenir pendant plus de un an. Des études contrôlées ont révélé que la fréquence cardiaque moyenne est restée essentiellement inchangée chez les patients traités par l'irbesartan.

On ne constate aucun effet rebond après l'arrêt du traitement par l'irbesartan.

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

Hydrochlorothiazide

Par suite de l'administration par voie orale, l'action diurétique se manifeste en l'espace de deux heures et l'effet maximal, en l'espace de quatre heures environ. L'effet diurétique dure approximativement de six à douze heures.

Irbesartan et hydrochlorothiazide

Les composants d'AVALIDE se sont avérés capables d'exercer un effet additif sur l'abaissement de la tension artérielle. En effet, leur efficacité antihypertensive combinée a été supérieure à leur efficacité individuelle.

Pharmacocinétique

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques de l'irbesartan

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

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques de l'hydrochlorothiazide

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

Irbesartan

Absorption

L'irbesartan est un agent actif par suite de l'administration par voie orale. Son absorption, par suite de l'administration par voie orale, est rapide et totale, et sa biodisponibilité absolue moyenne se situe entre 60 et 80 %. Après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales de l'irbesartan sont atteintes en 1,5 à 2 heures. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans les trois jours.

Distribution

Le volume de distribution moyen de l'irbesartan se situe entre 53 et 93 litres.

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

Métabolisme

L'irbesartan est métabolisé par glycoconjugaion et par oxydation par le système du cytochrome P-450.

Excrétion

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

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

Hydrochlorothiazide

Absorption :

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

Distribution :

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta, mais non la barrière hémato-encéphalique. Il est excrété dans le lait maternel.

Métabolisme :

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé.

Excrétion :

L'hydrochlorothiazide est éliminé rapidement par les reins. Une fraction d'au moins 61 % de la dose administrée par voie orale est éliminée à l'état inchangé en l'espace de 24 heures. On a noté que la demi-vie plasmatique est variable, elle oscille entre 5,6 et 14,8 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

Chez les patients de plus de 65 ans, la demi-vie d'élimination de l'irbesartan n'a pas été modifiée de façon significative, mais les valeurs de l'aire sous la courbe et de la C_{max} étaient d'environ 20 à 50 % plus élevées que celles notées chez les jeunes.

Insuffisance rénale

Les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{max} n'ont pas été modifiées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale, de quelque gravité que ce soit, y compris chez les patients sous hémodialyse. Toutefois, on a noté des variations marquées chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

Insuffisance hépatique

On n'a pas observé de changements significatifs de la pharmacocinétique de l'irbesartan par suite de l'administration répétée de doses orales à des patients souffrant de cirrhose du foie légère à modérée. Il n'existe aucune donnée chez les patients atteints de maladie hépatique grave.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Les comprimés AVALIDE (irbesartan et hydrochlorothiazide) peuvent être entreposés entre 15 et 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés AVALIDE (irbesartan et hydrochlorothiazide) à 150/12,5 mg sont pêche, de forme ovale et biconvexes. Ils portent un marquage en creux en forme de cœur sur un côté et l'inscription 2775 sur l'autre.

Les comprimés AVALIDE (irbesartan et hydrochlorothiazide) à 300/12,5 mg sont pêche, de forme ovale et biconvexes. Ils portent un marquage en creux en forme de cœur sur un côté et l'inscription 2776 sur l'autre.

En plus des ingrédients actifs, soit l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide, chaque comprimé renferme du lactose, de la cellulose microcristalline, de l'amidon pré-gélatinisé, du croscarmellose sodique, du bioxyde de silicone, du stéarate de magnésium, de l'oxyde ferrique rouge et de l'oxyde ferrique jaune pour les deux teneurs.

Les comprimés AVALIDE (irbesartan et hydrochlorothiazide) à 300/25 mg sont rose, pelliculé, de forme ovale et biconvexes. Ils portent un marquage en creux en forme de cœur sur un côté et l'inscription 2788 sur l'autre.

En plus des ingrédients actifs, soit l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide, chaque comprimé comprimés AVALIDE à 300/25 mg renferment de la cire de carnauba, du croscarmellose sodique, de l'oxyde ferrique rouge et de l'oxyde ferrique jaune, de l'hypermellose, du monohydrate de lactose, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline, du polyéthylène glycol, du bioxyde de silicone, de l'anhydride titanique, de l'amidon pré-gélatinisé et de l'oxyde magnétique de fer.

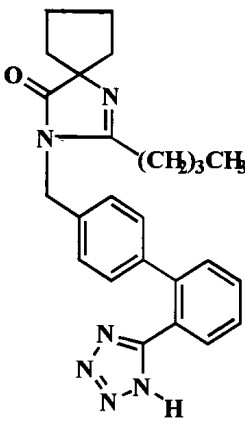
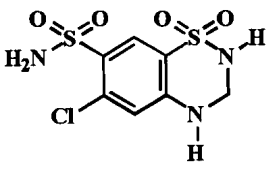
Les comprimés AVALIDE à 150/12,5 mg, 300/12,5 mg et à 300/25 mg sont présentés dans des flacons de 90 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : irbesartan et hydrochlorothiazide

	Irbesartan	Hydrochlorothiazide
Nom chimique	2-butyl-3-[(2 ¹ -(1 <i>H</i> -tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl]-1,3-diazaspiro [4,4] non-1-en-4-one.	6-chloro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,2,4-benzo-thiadiazine-7-sulfamide 1,1-dioxyde
Formule moléculaire	C ₂₅ H ₂₈ N ₆ O	C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄ S ₂
Formule développée		
Masse moléculaire	428,5	297,7
Propriétés physicochimiques	L'irbesartan, poudre cristalline de blanc à blanc cassé, est un composé non polaire ayant un coefficient de partition (octanol/eau) de 10,1 à un pH de 7,4. Il est légèrement soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène et pratiquement insoluble dans l'eau.	L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche, ou presque blanche. Il est légèrement soluble dans l'eau et très soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium.

ESSAIS CLINIQUES

Irbesartan et hydrochlorothiazide

Les effets antihypertenseurs d'AVALIDE (irbesartan/hydrochlorothiazide) ont été évalués lors de quatre études contrôlées par placebo, d'une durée de 8 à 12 semaines, chez 1 914 patients souffrant d'hypertension légère à modérée. Ces patients ont été randomisés pour recevoir une association à dose fixe d'irbesartan (37,5 à 300 mg) et d'hydrochlorothiazide (6,25 à 25 mg). Lors d'une étude factorielle, on a comparé toutes les associations irbesartan/hydrochlorothiazide (37,5/6,25 mg, 100/12,5 mg et 300/25 mg ou placebo). Lors d'une autre étude, on a comparé les associations irbesartan/hydrochlorothiazide (75/12,5 mg et 150/12,5 mg) à ces mêmes agents administrés en monothérapie et au placebo. Dans une troisième étude, on a évalué la tension artérielle en ambulatoire après huit semaines de traitement par l'association irbesartan/hydrochlorothiazide (75/12,5 mg et 150/12,5 mg) ou un placebo. Une autre étude a porté sur les effets de l'ajout de l'irbesartan (75 mg) chez des patients recevant l'hydrochlorothiazide en monothérapie (25 mg) dont la tension artérielle n'était pas maîtrisée.

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

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

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

Hypertension grave

Lors d'une étude clinique multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de sept semaines, on a évalué l'efficacité d'AVALIDE dans le traitement initial de l'hypertension grave (définie par une tension artérielle diastolique [TAD] moyenne en position assise ≥ 110 mm Hg, confirmée par deux mesures prises à différentes occasions, en l'absence de traitement antihypertenseur). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'irbesartan et l'hydrochlorothiazide (150/12,5 mg) ou l'irbesartan (150 mg), une fois par jour. On a suivi ces patients afin d'évaluer la réponse de la tension artérielle. Après une semaine, la dose initiale de l'association irbesartan/hydrochlorothiazide a été augmentée à 300/25 mg et celle de l'irbesartan, à 300 mg. Le point d'aboutissement primaire a été la comparaison, après cinq semaines, du pourcentage de patients ayant atteint une TAD en position assise < 90 mm Hg au creux. Comme point d'aboutissement additionnel à l'appui, on a comparé, dans chaque groupe de traitement, le pourcentage de patients dont la tension artérielle était maîtrisée, définie par l'atteinte simultanée d'une TAD en position assise < 90 mm Hg et d'une tension artérielle systolique (TAS) en position assise < 140 mm Hg.

Critères démographiques et organisation de l'étude

Lors de cette étude, 697 patients ont été randomisés dans un rapport 2:1 pour recevoir le traitement d'association (irbesartan et hydrochlorothiazide, $n = 468$) ou l'irbesartan en monothérapie ($n = 229$). De ce nombre, 296 (42 %) étaient des femmes, 101 (14 %), des personnes de race noire et 92 (13 %), des personnes âgées de 65 ans ou plus. La moyenne d'âge était de 52 ans. La tension artérielle moyenne initiale de la population totale était de 172/113 mm Hg.

Tableau 5 – Résumé des données démographiques de l'étude clinique sur AVALIDE menée chez des sujets souffrant d'hypertension grave

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Dose, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de patients (n = nombre)	Âge moyen (an) (Plage d'âge)	Sexe
CV131176	Étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, à groupes parallèles, contrôlée par des traitements actifs, d'une durée de 7 semaines	Administration par voie orale de l'association irbesartan/HCTZ à 150/12,5 mg ou de l'irbesartan à 150 mg, puis, après une semaine, augmentation de la dose à 300/25 mg et à 300 mg, respectivement.	697 Irbesartan : 229 Irbesartan/HCTZ : 468	52,5 (23,0 – 83,0)	Hommes 57,5 % Femmes 42,5 %

Résultats de l'étude

Les résultats de l'étude sont présentés au tableau 6.

Après cinq semaines de traitement, la TAD et la TAS moyennes en position assise étaient inférieures de 4,7 mm Hg ($p \leq 0,0001$) et de 9,7 mm Hg ($p < 0,0001$) dans le groupe sous AVALIDE, comparativement à celles du groupe sous irbesartan. Les réductions moyennes de la TAD et de la TAS en position assise, mesurées au creux, par rapport aux valeurs initiales, ont été, respectivement, de 24,0 mm Hg et de 30,8 mm Hg chez les patients sous AVALIDE, et de 19,3 mm Hg et de 21,1 mm Hg, chez ceux sous irbesartan. Un pourcentage plus élevé de patients sous AVALIDE ont atteint une TAD < 90 mm Hg (47,2 % sous AVALIDE, 33,2 % sous irbesartan; $p = 0,0005$) et ont obtenu la maîtrise simultanée de la TAS (< 140 mm Hg) et de la TAD (< 90 mm Hg) en position assise (34,6 % versus 19,2 %; $p < 0,0001$). Des résultats similaires ont été observés lorsque les patients étaient regroupés selon le sexe, la race ou l'âge (< 65 ans, ≥ 65 ans). Chez les patients sous AVALIDE, les pourcentages des sujets présentant chaque semaine de la période à double insu, une maîtrise de la TAD en position assise et une maîtrise simultanée de la TAD et de la TAS en position assise, ont été constamment plus élevés et plus importants de façon significative sur le plan statistique, comparativement aux patients sous irbesartan.

Tableau 6 – Résultats à la 5^e semaine de l'étude clinique sur AVALIDE, menée chez des sujets souffrant d'hypertension grave

Points d'aboutissement	Irbesartan /HCTZ Dose de 150/12,5 mg augmentée à 300/25 mg	Irbesartan Dose de 150 mg augmentée à 300 mg	Valeur p
Point d'aboutissement primaire : Pourcentage de sujets dont la TAD en position assise a été maîtrisée (< 90 mm Hg)	47,2 %	33,2 %	0,0005
Autres points d'aboutissement :			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de sujets dont la TA a été maîtrisée (atteinte simultanée d'une TAD et d'une TAS en position assise < 90 mm Hg et < 140 mm Hg respectivement) ▪ Changement moyen par rapport aux valeurs initiales, mesurées au creux <ul style="list-style-type: none"> TAD en position assise TAS en position assise 	34,6 % -24,0 -30,8	19,2 % -19,3 -21,1	$< 0,0001$ $< 0,0001$ $< 0,0001$

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Irbesartan

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

Chez les patients hypertendus, l'inhibition des récepteurs de l'angiotensine II, suivant l'administration prolongée d'irbesartan, élève de 1,5 à 2 fois les concentrations plasmatiques d'angiotensine II et de 2 à 3 fois les taux plasmatiques de rénine. Les concentrations d'aldostérone diminuent généralement après l'administration d'irbesartan. Toutefois, aux doses recommandées, les concentrations sériques de potassium ne sont pas modifiées de façon significative.

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

L'effet antihypertenseur de l'irbesartan se manifeste après l'administration de la première dose et il est très notable après une à deux semaines, l'effet maximal se produisant dans les quatre à six semaines. Lors des études prolongées, l'effet de l'irbesartan a semblé se maintenir pendant plus de un an. Des études contrôlées ont révélé que la fréquence cardiaque moyenne est restée essentiellement inchangée chez les patients traités par l'irbesartan.

On ne constate aucun effet rebond après l'arrêt du traitement par l'irbesartan.

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

L'effet antihypertenseur de l'irbesartan associé à l'hydrochlorothiazide a été apparent après la première dose et il a été notable en l'espace de une à deux semaines, l'effet maximal se produisant après six à huit semaines. Lors des études de suivi au long cours, l'effet de l'association irbesartan et hydrochlorothiazide s'est maintenu pendant plus de un an.

On n'a noté aucune différence marquée sur le plan de la tension artérielle, sans égard à l'âge ou au sexe des patients.

Pharmacocinétique

Irbesartan

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

Les études *in vitro* portant sur l'irbesartan indiquent que l'oxydation de l'irbesartan est faite principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P-450; le métabolisme par le CYP3A4 est négligeable. L'irbesartan n'est pas métabolisé par les isoenzymes CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1; de plus, il ne les stimule ni ne les inhibe de façon marquée. On n'a observé aucune stimulation ni inhibition du CYP3A4.

Les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{\max} n'ont pas été modifiées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale, de quelque gravité que ce soit, y compris chez les patients sous hémodialyse. Toutefois, on a noté des variations marquées chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

On n'a pas observé de changements significatifs de la pharmacocinétique de l'irbesartan par suite de l'administration répétée de doses orales à des patients souffrant de cirrhose du foie légère à modérée. Il n'existe aucune donnée chez les patients atteints de maladie hépatique grave.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, mais il est éliminé rapidement par les reins. On a noté que la demi-vie plasmatique varie entre 5,6 et 14,8 heures lorsqu'on peut surveiller les concentrations plasmatiques pendant au moins 24 heures. Une fraction d'au moins 61 % de la dose administrée par voie orale est éliminée à l'état inchangé en l'espace de 24 heures. L'hydrochlorothiazide traverse le placenta, mais non la barrière hémato-encéphalique. Il est excrété dans le lait maternel.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Irbesartan

Tableau 7 : Toxicité aiguë de l'irbesartan

Espèces	Sexe (n)	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	M (5) F (5)	orale	> 2 000
Rat	M (5) F (5)	orale	> 2 000
Souris	M (5) F (5)	intraveineuse	> 50
Rat	M (5) F (5)	intraveineuse	> 50
Souris	M (5) F (5)	intrapéritonéale	200 - 2 000
Rat	M (5) F (5)	intrapéritonéale	200 - 2 000

Après l'administration d'une seule dose, la toxicité a été légère, sans qu'aucun organe cible n'ait été affecté. On n'a noté que très peu d'effets toxiques, caractérisés par une pilo-érection ou la somnolence, lors de l'administration de 2 000 mg/kg par voie orale, de 200 mg/kg par voie intrapéritonéale et de 50 mg/kg par voie intraveineuse. Les études de toxicité aiguë sur l'administration de l'irbesartan par voie orale, menées chez des rats et des souris, ont indiqué que les doses létales étaient supérieures à 2 000 mg/kg, donc qu'elles étaient d'environ 25 à 50 fois supérieures à la dose maximale administrée chez l'humain (300 mg) sur une base de calcul en mg/m².

Irbesartan - hydrochlorothiazide

Tableau 8 : Toxicité aiguë de l'association irbesartan - hydrochlorothiazide

Espèce	Sexe (n)	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)		
			Irbesartan	HCTZ	Irbesartan/ HCTZ
Souris	M (5) F (5)	orale	> 2 000	> 4 000	> 2 000/4 000
Rat	M (5)	orale	> 3 000	> 500	> 3 000/500

Aucun décès n'est survenu après l'administration de l'association irbesartan et hydrochlorothiazide à des doses allant jusqu'à la dose la plus élevée d'irbesartan et

d'hydrochlorothiazide (2 000/4 000 mg/kg chez les souris ou 3 000/500 mg/kg chez les rats). On n'a observé aucun signe clinique ni modification du poids corporel lié au traitement. Au moment de la nécropsie, effectuée à la fin de la période d'observation de 14 jours, les examens pathologiques n'ont pas révélé de modifications induites par le traitement.

Toxicité subaiguë et chronique

Irbesartan

Tableau 9 : Toxicité subaiguë et chronique de l'irbesartan

Espèce / souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'admin.	Durée	Effets
TOXICITÉ SUBAIGUË					
Rat	M (10) F (10)	0, 30, 70, 150	orale	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> L'irbesartan n'a induit qu'une légère diminution des taux d'hémoglobine (à 150 mg/kg) et une légère élévation de la glycémie (≥ 30 mg/kg) et des taux d'urée (≥ 70 mg/kg), de créatinine et de potassium (à 150 mg/kg), ainsi qu'une légère diminution des concentrations et de l'excrétion urinaires de Na^+ et de Cl^- (≥ 30 mg/kg).
Rat	M (10) F (10)	0, 0,8, 2, 5	i.v.	16 jours	<ul style="list-style-type: none"> Très légère élévation des taux plasmatiques de Na^+ et de Cl^- ($\geq 0,8$ mg/kg/jour chez les mâles). Très légère élévation des taux plasmatiques de K^+ et des taux d'ASAT, et une légère diminution du poids relatif des reins à des doses de 5 mg/kg/jour chez les mâles.
Singe	M (3) F (3)	0, 10, 30, 90	orale	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> Hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliée à la dose (à partir de 30 mg/kg/jour).
Singe	M (3) F (3)	0, 250, 500, 1 000	orale	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> À des doses ≥ 250 mg/kg/jour, modifications au niveau des reins (hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire), du cœur (fibrose myocardique) et des paramètres érythrocytaires (légère anémie). À 500 mg/kg/jour, nombre accru de plaquettes, taux plus élevés de fibrinogène et de neutrophiles et, à 1 000 mg/kg/jour, également, détérioration de l'état de santé. Un animal ayant reçu une dose de 250 mg/kg/jour a présenté les lésions cardiaques les plus graves et les modifications de l'ÉCG les plus marquées les 1^{er} et 29^e jours. Toutefois, on ne peut exclure le fait que ces lésions étaient déjà présentes.
Singe	M (3) F (3)	0, 0,8, 2, 5	i.v.	2 semaines	<ul style="list-style-type: none"> L'irbesartan a entraîné une légère hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire chez 2/3 des femelles recevant 5 mg/kg/jour. Un animal ayant reçu une dose élevée a présenté une hypertrophie cardiaque marquée avec des modifications notables de l'ÉCG, les 1^{er} et 10^e jours, ce qui permet de supposer la présence d'une lésion préexistante.

Espèce / souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'admin.	Durée	Effets
Rat	M (20) - F (20) [étude principale] M (10) - F (10) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et les groupes recevant des doses élevées] M (5) - F (5) [étude de toxicocinétique]	0, 10, 30, 90	orale	26 semaines	<ul style="list-style-type: none"> • Légère diminution du gain de poids chez les mâles recevant une dose de 90 mg/kg/jour (de -6 à -8 %). • Certains des changements notés pourraient être d'origine pharmacologique, mais aucun d'entre eux n'a de signification toxicologique claire. • On considère que la dose de 30 mg/kg/jour est celle qui ne semble entraîner aucun effet indésirable observable.
TOXICITÉ CHRONIQUE					
Rat	M (20) - F (20) [étude principale] M (10) - F (10) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et ceux recevant des doses élevées] M (5) - F (5) [étude de toxicocinétique]	0, 0,250, 500, 1 000	orale	26 semaines	<ul style="list-style-type: none"> • Légère diminution du gain de poids sans aucune possibilité de renverser l'effet quelle que soit la dose. • Modification des paramètres hématologiques et des paramètres de la biochimie du sang démontrant un effet sur les globules rouges et sur la fonction rénale, vraisemblablement associé à l'activité pharmacologique de l'irbesartan et qui est réversible. • L'hyperplasie et l'hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire chez les mâles (≥ 250 mg/kg/jour) et chez les femelles (≥ 500 mg/kg/jour) ont été partiellement réversibles.

Espèce / souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'admin.	Durée	Effets
Singe	M (5) - F (5) [étude principale] M (3) - F (3) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et ceux recevant une dose élevée]	0, 10, 30, 90	orale	6 mois	<ul style="list-style-type: none"> • L'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliée à la dose chez tous les animaux traités, a été partiellement réversible à la fin du traitement. • On a observé une légère diminution du gain de poids, reliée à la dose, à partir de 30 mg/kg/jour, et une légère anémie, à partir de 10 mg/kg/jour, qui ont été réversibles à la fin du traitement.
Singe	M (5) F (5)	0, 20, 100, 500	orale	52 semaines	<ul style="list-style-type: none"> • L'irbesartan a été bien toléré; on a considéré que la plupart des changements observés étaient dus à l'activité pharmacologique du médicament. • Diminution de la tension artérielle, reliée à la dose, à des doses ≥ 20 mg/kg/jour, associée à une nécrose du bout de la queue, vraisemblablement due à une diminution du débit sanguin à des doses de 500 mg/kg/jour. • Hyperplasie et hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliées à la dose chez tous les animaux traités, avec des modifications rénales dégénératives à des doses de 500 mg/kg/jour. • Légère diminution du gain de poids et des paramètres érythrocytaires à des doses ≥ 100 mg/kg/jour.

Après l'administration par voie orale de doses répétées pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, la plupart des effets reliés au traitement, notés chez toutes les espèces, sont reliés à l'activité pharmacologique de l'irbesartan. On peut considérer le rein comme principal organe cible. L'hyperplasie et l'hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire, qui ont été observées chez toutes les espèces, découlent directement de l'interaction avec le système rénine-angiotensine. L'irbesartan a également entraîné une certaine variation en ce qui a trait à l'hématologie (légère diminution des paramètres érythrocytaires) et à la biochimie du sang (légère élévation des taux d'urée, de créatinine, de phosphore, de potassium et de calcium), vraisemblablement due à une perturbation du débit sanguin rénal. On a également noté une légère diminution du poids du cœur, qui pourrait être le résultat d'une diminution de la charge de travail du cœur, attribuable à une plus faible résistance vasculaire périphérique. À des doses élevées (> 500 mg/kg/jour), on a noté une dégénérescence des reins, qui pourrait être secondaire à des effets hypotenseurs prolongés.

Toxicité subaiguë et chronique (suite)

Irbesartan - hydrochlorothiazide

Tableau 10 : Toxicité subaiguë et chronique de l'association irbesartan - hydrochlorothiazide

Espèce / souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'admin.	Durée	Effets
Rat	M (20) F (20)	0*/0**, 10/10, 90/90 90/0, 0/90	orale	6 mois	<ul style="list-style-type: none"> •L'exposition à l'HCTZ a été supérieure lorsque cet agent était administré en association avec l'irbesartan, que lorsqu'il était administré seul. •Réduction légère et modérée du gain de poids chez les femelles et les mâles, respectivement, recevant une dose élevée (90/90 mg/kg). •Légères diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des érythrocytes chez les femelles ayant reçu la dose élevée du traitement d'association (90/90). •Lors de l'administration de la dose élevée du traitement d'association, on a noté de légères élévations de l'azote uréique et de la phosphatase alcaline (mâles); de légères diminutions des concentrations sériques de potassium et de calcium (12^e semaine); et des diminutions légères à modérées des taux sériques de cholestérol et de triglycérides. •Lors de l'administration de la faible dose du traitement d'association, on a noté de légères diminutions des taux sériques de cholestérol, de triglycérides et de potassium. •Légères élévations du pH de l'urine; concentrations nettement plus faibles des protéines urinaires chez le groupe recevant la dose élevée du traitement d'association. •Baisse du poids du coeur chez les mâles et les femelles recevant des doses de 10/10, 90/90 and 90/0. •Baisse du poids du foie, chez les mâles. •Hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires. •Débit urinaire accru. •Élévation du poids des reins, chez les femelles. •À la nécropsie, on a noté, chez tous les groupes traités, une décoloration des glandes de l'estomac, liée à une nécrose de coagulation en foyer ou à une ulcération de la muqueuse, l'incidence étant légèrement plus élevée chez les rats ayant reçu la dose élevée du traitement d'association.
Singe	M (20) F (20)	0*/0**, 10/10, 90/90 0/90, 90/0	orale	6 mois	<ul style="list-style-type: none"> •L'exposition à l'HCTZ a été d'environ 60 % supérieure lorsque cet agent était administré en association avec l'irbesartan que lorsqu'il était administré seul. •Légère réduction du gain de poids chez les mâles recevant la dose élevée du traitement d'association

Espèce / souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'admin.	Durée	Effets
					(90/90). •Réduction légère à modérée des concentrations moyennes d'hémoglobine, d'hématocrite et d'érythrocytes dans le groupe recevant la dose élevée du traitement d'association (90/90). •Élévations modérées de l'azote uréique; élévations légères à modérées de la créatinine; diminutions légères à modérées des concentrations moyennes de sodium, de potassium et de chlorure. •Hypertrophie/hyperplasie légère à modérée de l'appareil juxtaglomérulaire [chez tous les animaux recevant l'irbesartan en monothérapie ou en association].

* Irbesartan

**Hydrochlorothiazide

Reproduction et tératologie

Irbesartan

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

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

Irbesartan et hydrochlorothiazide

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

Études de carcinogénèse et de mutagenèse

Irbesartan

On n'a observé aucun signe de carcinogénéicité lorsqu'on a administré l'irbesartan, pendant deux ans, à des rats, à des doses allant jusqu'à 500 et 1 000 mg/kg/jour (chez les mâles et les femelles, respectivement) et à des souris, à une dose à 1 000 mg/kg/jour. À ces doses, le degré d'exposition systémique est de 3,6 à 24,9 fois (rats) et de 3,8 à 6,2 fois (souris) supérieur à celui auquel sont exposés les êtres humains qui reçoivent 300 mg par jour.

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

Irbesartan et hydrochlorothiazide

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

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

RÉFÉRENCES

1. Cazaubon C, Gougat J, Bousquet F, Guiraudou P, Gayraud R, Lacour C *et al.* Pharmacological characterization of SR 47436, a new nonpeptide AT₁ subtype angiotensin II receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993; 265:826-834.
2. Haggmann M, Burnier M, Nussberger J, Leenhardt AF, Brouard R, Waeber B *et al.* Natriuretic and hormonal effects of SR 47436 (BMS 186295), a new angiotensin II receptor antagonist in normotensive volunteers. *Am J Hyperten*, 1994; 7 (4,Pt.2): 13A.
3. Marino MR, Langenbacher KM, Raymond RH, Whigan D et Ford NF Pharmacokinetics (pK) and antihypertensive effects of irbesartan (an AII receptor antagonist) in subjects with hypertension. *J Hyperten*, 1996; 14(1): S348.
4. Martinez F, Schmitt F, Savoie C, Leenhardt AF, Brouard R, Peronnet P *et al.* Effect of SR 47436 (BMS 186295) on renal hemodynamics and on glomerular permselectivity in healthy humans. *J Am Soc Nephrol*, 1994; 5: 607.
5. McIntyre M, McFadyen RJ, Meredith PA, Bruard R et Reid JL Dose-ranging study of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan (SR 47436 / BMS 186295) on blood pressure and neurohormonal effects in salt-deplete men. *J Cardiovas Pharmacol*, 1996; 28: 101-106.
6. Ribstein J, Sissmann J, Picard A, Bouroudian M et Mimran A. Effects of the angiotensin II antagonist SR 47436 (BMS 186295) on the pressor response to exogenous angiotensin II and the renin-angiotensin system in sodium replete normal subjects. *J Hypertens*, 1994; 12:131.
7. Sissmann J, Bouroudian M, Armagnac C, Donazollo Y, Latreille M et Panis R. Angiotensin II blockade in healthy volunteers: Tolerability and impact on renin angiotensin system components of single and repeated doses of a new angiotensin II receptor antagonist SR 47436 (BMS 186295). *J Hypertens*, 1994; 12: S92
8. Pool JL *et al.* Dose-Related Antihypertensive Effects of Irbesartan in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension. *American Journal of Hypertension*, 1998, 11: 462-470.
9. Ribstein J, Picard A, Armagnac C, Sissmann J et Mimran A. Inhibition of the Acute Effects of Angiotensin II by the Receptor Antagonist Irbesartan in Normotensive Men. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2001; 37:449-460.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOMMATEUR**

Pr **AVALIDE**[®]
Irbesartan/hydrochlorothiazide

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit », publiée à la suite de l'autorisation de la mise en marché au Canada d'AVALIDE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AVALIDE. Veuillez le lire attentivement avant de commencer à prendre ce médicament, même s'il s'agit d'un renouvellement d'ordonnance. Pour toute question au sujet de ce médicament, contactez votre médecin ou votre pharmacien. N'oubliez pas que votre médecin vous a prescrit ce médicament pour votre usage personnel. N'en donnez jamais à une autre personne.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

AVALIDE est prescrit en traitement de l'hypertension (tension artérielle élevée).

Les effets de ce médicament :

L'ingrédient irbesartan contenu dans AVALIDE abaisse la tension artérielle en bloquant particulièrement une substance naturelle, appelée angiotensine II, qui rétrécit normalement les vaisseaux sanguins. L'irbesartan, qui est l'ingrédient actif d'AVALIDE, détend les vaisseaux sanguins. L'autre ingrédient contenu dans AVALIDE, l'hydrochlorothiazide, incite les reins à éliminer une quantité accrue de sel et d'eau. Ensemble, ces deux ingrédients abaissent la tension artérielle. Seul votre médecin pourra vous dire en mesurant votre tension artérielle que le médicament agit, car vous ne sentirez probablement pas les effets du traitement par AVALIDE.

Si votre tension artérielle reste élevée après une période d'essai appropriée, votre médecin peut décider d'augmenter la dose de l'irbesartan ou de l'hydrochlorothiazide que vous prenez.

Les circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

Ne prenez pas AVALIDE si :

- Vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients ou aux sulfamides (voir **Ingrédients non médicinaux**)
- Si vous avez du mal à uriner.

Si vous n'êtes pas sûr que vous devriez commencer à prendre AVALIDE, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

- Si vous êtes enceinte ou allaitez, AVALIDE vous est déconseillé. Si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir pendant votre traitement par AVALIDE, parlez-en le plus tôt possible à votre médecin.

Enfants : AVALIDE ne doit pas être administré aux enfants.

Ingrédients médicinaux :

Le comprimé AVALIDE renferme de l'irbesartan et de l'hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux :

Les comprimés AVALIDE à 150/12.5 mg renferment les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, lactose, et stéarate de magnésium, de même que des agents colorants (oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune).

Les comprimés AVALIDE à 300/12.5 mg renferment les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, lactose et stéarate de magnésium, de même que des agents colorants (oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune).

Les comprimés AVALIDE à 300/25 mg renferment les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélatinisé, anhydride titanique, cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, hypromellose, monohydrate de lactose, polyéthylène glycol, et stéarate de magnésium, de même que des agents colorants (oxyde ferrique rouge, oxyde ferrique jaune et oxyde magnétique de fer).

Formes posologiques :

Les comprimés AVALIDE sont disponibles en trois teneurs. Les comprimés qui contiennent 150 mg d'irbesartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide sont ovales, biconvexes, de couleur pêche. Ils ont un cœur gravé d'un côté et le numéro 2775 de l'autre. Les comprimés, qui contiennent 300 mg d'irbesartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, sont de forme et de couleur similaires; ils ont un cœur gravé d'un côté et le numéro 2776 de l'autre. Les comprimés de plus forte teneur, qui contiennent 300 mg d'irbesartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide, de couleur rose, sont pelliculés, ovales et biconvexes. Ils ont un cœur gravé d'un côté et le numéro 2788 de l'autre.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

AVALIDE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez AVALIDE, arrêtez le traitement par ce médicament et communiquez avec votre médecin.

AVANT de commencer à prendre AVALIDE, informez votre médecin ou votre pharmacien de tous vos troubles médicaux actuels ou passés et de toutes vos allergies. Vous devez signaler à votre médecin les vomissements ou une diarrhée graves.

- Il doit également être au courant de la présence d'une maladie du foie ou des reins, de goutte, de diabète ou de lupus érythémateux. Il doit savoir si vous avez déjà pris des diurétiques, car, le cas échéant, il pourrait modifier la dose du médicament.

- Avant une chirurgie ou une anesthésie générale (même chez le dentiste), informez le médecin ou le dentiste que vous suivez un traitement par AVALIDE, car il y a un risque de chute brusque de la tension artérielle associée à l'anesthésie générale.

- **Vous êtes enceinte, vous allaitez ou vous envisagez de devenir enceinte?** La prise d'AVALIDE pendant la grossesse peut porter atteinte à votre bébé et même entraîner sa mort. Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous envisagez une grossesse pendant votre traitement par AVALIDE, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Il est possible qu'AVALIDE passe dans le lait maternel. Vous devriez discuter avec votre médecin de la prise d'AVALIDE pendant l'allaitement.

Attendez de voir quelle sera votre réponse au médicament avant d'accomplir certaines tâches qui demandent une vigilance particulière (par exemple, la conduite automobile ou le fonctionnement de machines dangereuses).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vous devez avertir votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, même des médicaments en vente libre.

Le diurétique hydrochlorothiazide, contenu dans les comprimés AVALIDE, peut interagir avec d'autres médicaments.

On ne doit prendre de préparations à base de lithium en même temps qu'AVALIDE que sous étroite surveillance médicale.

Il faudrait aussi prendre, par précaution, certaines mesures particulières (par exemple, faire des analyses de sang) si vous prenez des suppléments de potassium, des substituts de sel à base de potassium ou des agents d'épargne potassique, d'autres diurétiques, de la warfarine, de la digoxine, des médicaments antidiabétiques, de l'alcool, des barbituriques, des narcotiques, des amines vasopressives, des myorelaxants, de la cholestyramine ou du colestipol.

Si on vous prescrit du calcium ou un médicament d'épargne calcique (p. ex. un traitement à la vitamine D), on devrait suivre de près vos taux sériques de calcium et adapter la dose de calcium en conséquence.

Votre médecin doit savoir si vous prenez d'autres antihypertenseurs, des stéroïdes ou des médicaments anti-inflammatoires traitant l'arthrite.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez AVALIDE tous les jours en suivant rigoureusement les recommandations de votre médecin.

Il est important de continuer de prendre AVALIDE aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit, afin que vous puissiez maîtriser votre tension artérielle.

AVALIDE peut être pris avec ou sans aliments, mais toujours dans les mêmes conditions par rapport à la prise d'aliments.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris ou si vous avez pris une dose plus élevée de AVALIDE que celle prescrite, contactez immédiatement votre médecin ou le centre antipoison le plus près afin qu'on puisse vous prodiguer sans délai les soins appropriés.

Dose oubliée :

Essayez de prendre AVALIDE tous les jours, tel qu'il vous a été prescrit. Si vous oubliez de prendre une dose, ne doublez pas la dose suivante. Continuez de prendre votre médicament comme d'habitude.

MARCHE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

En plus d'exercer certains effets voulus, tout médicament, incluant AVALIDE, peut entraîner des effets secondaires. Dans la plupart des cas, AVALIDE est bien toléré. Parmi les effets indésirables possibles, citons les suivants :

- maux de tête
- étourdissements
- fatigue
- douleurs musculaires.

On a signalé que les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II, qui forment la classe dont AVALIDE fait partie, peuvent entraîner des réactions indésirables, comme la myalgie (douleurs musculaires), la myasthénie (faiblesse musculaire), la myosite (inflammation musculaire) et la rhabdomyolyse (fonte musculaire) qui a entraîné, dans de rares cas, une insuffisance rénale. Si vous éprouvez des douleurs musculaires que vous ne pouvez expliquer, une faiblesse ou une sensibilité musculaire, une faiblesse générale ou si vos urines deviennent foncées ou brunes, vous devez appeler votre médecin immédiatement.

Votre médecin ou votre pharmacien peuvent vous fournir une liste plus complète. Si vous ressentez l'un des symptômes ci-dessus ou tout autre symptôme inhabituel, informez-en immédiatement votre pharmacien ou votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MARCHE À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Étourdissements / vertiges associés à une tension artérielle basse (hypotension)		✓
	vanouissements (syncope)		✓
	Douleurs musculaires que vous ne pouvez expliquer		✓
	Faiblesse ou sensibilité musculaire		✓
	Faiblesse générale		✓
	Urines foncées ou brunes		✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu, ressenti lors de la prise d'AVALIDE, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'intermédiaire du programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez avoir manifesté une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

par téléphone sans frais : 1 866 234-2345
 par télécopieur sans frais : 1 866 678-6789
 en ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffect
 par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

par la poste :
 Bureau national de Canada Vigilance
 Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
 Direction des produits de santé commercialisés
 Direction générale des produits de santé et des aliments
 Santé Canada
 Pré Tunney, IA : 0701C
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Si vous désirez des renseignements sur la prise en charge de l'effet indésirable, vous devriez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de communiquer avec Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.bmscanada.ca>
 ou en communiquant avec le promoteur, Bristol-Myers Squibb Canada, au 1 866 463-6267.

Bristol-Myers Squibb Canada a rédigé ce dépliant.

sanofi aventis

sanofi-aventis Canada Inc.,
 Laval, Québec, Canada H7L 4A8

Document révisé le 29 décembre 2008