

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient:

Chaque comprimé pelliculé contient 26,65 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Pêche, biconvexe, de forme ovale avec un coeur sur l'une des faces et le numéro 2775 gravé sur l'autre 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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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 BMS 300 mg/12,5 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par 300 mg d'irbésartan ou par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS peut être administré avec un autre médicament antihypertenseur (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale: en raison de la présence d'hydrochlorothiazide, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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).

Sujets âgés: aucune adaptation posologique de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Population pédiatrique: l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents en raison d'un manque de données d'efficacité et de sécurité.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs, à l'un des excipients (voir rubrique 6.1) ou à une autre substance dérivée des sulfamides (l'hydrochlorothiazide est une substance dérivée des sulfamides).
- Deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Hypokaliémie réfractaire; hypercalcémie.
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension - patients hypovolémiques: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS.

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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, on devrait s'attendre à un effet similaire.

Insuffisance rénale et transplantation rénale: quand Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, un contrôle périodique des taux sériques de potassium, de créatinine et d'acide urique est recommandé. Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

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 BMS chez les patients insuffisants hépatiques.

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

Hyperaldostéronisme primaire: les patients avec hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine. En conséquence, l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS n'est pas recommandée.

Effets métaboliques et endocriniens: les thiazidiques sont susceptibles d'entraîner une intolérance au glucose. Chez les diabétiques, une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux peut se révéler nécessaire. Un diabète sucré latent peut se révéler à l'occasion d'un traitement par thiazidique.

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 BMS, des effets minimes voir aucun effet ont été signalés.

Une hyperuricémie peut survenir ou une crise de goutte peut être déclenchée chez certains patients recevant des diurétiques thiazidiques.

Équilibre hydroélectrolytique: 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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, en particulier en présence d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque et de diabète sucré. Un contrôle approprié du potassium sérique chez ces patients à risque est recommandé. Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments en potassium ou les substituts salés contenant du potassium doivent être administrés avec prudence avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (voir rubrique 4.5).

Il n'est pas démontré que l'irbésartan puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. Une déplétion chlorée est en général peu importante et dans la plupart des cas, ne requiert aucun traitement.

Les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et provoquer une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de désordre connu du métabolisme calcique. Une hypercalcémie importante peut être le symptôme d'une hyperparathyroïdie masquée. Les thiazidiques doivent être interrompus avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

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

Lithium: l'association du lithium et de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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. 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) dont Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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).

Lactose: ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en lactase ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Autres antihypertenseurs: l'effet antihypertenseur de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS peut être augmenté lors de l'utilisation simultanée d'autres antihypertenseurs. L'irbesartan et l'hydrochlorothiazide (à des doses allant jusqu'à 300 mg d'irbesartan 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'irbesartan avec ou sans diurétiques thiazidiques est instauré, sauf si la déplétion volémique est préalablement corrigée (voir rubrique 4.4).

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'irbesartan. De plus, la clairance rénale du lithium étant réduite par les thiazidiques, le risque de toxicité du lithium est majoré avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Par conséquent, l'association de lithium et de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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'irbesartan. Cependant, on peut s'attendre à ce que cet effet de l'hydrochlorothiazide sur la kaliémie soit potentialisé par d'autres médicaments qui induisent une perte potassique ou une hypokaliémie (tels que les diurétiques hypokaliémisants, les laxatifs, l'amphotéricine B, le carbenoxolone, la pénicilline G sodique). A l'inverse, en se fondant sur l'expérience acquise avec les autres médicaments intervenant sur le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS avec des diurétiques d'épargne potassique, une supplémentation en potassium, des sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium plasmatique (par exemple héparine sodique) peut donner lieu à une élévation de la kaliémie. Il est recommandé une surveillance adéquate du potassium sérique chez les patients à risque (voir rubrique 4.4).

Médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations de la kaliémie: un dosage régulier de la kaliémie est recommandé lorsque Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est administré avec des médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations des concentrations sériques de potassium (par exemple digitaliques, antiarythmiques).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens: lorsque les antagonistes de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (c'est à dire les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs), une atténuation de l'effet anti-hypertenseur peut se produire. Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'utilisation concomitante des antagonistes de l'angiotensine II et des anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale, avec une possibilité d'insuffisance rénale aiguë, et une augmentation du potassium sérique en particulier chez les patients présentant une fonction rénale préalablement altérée. L'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique, puis périodiquement.

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;

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;

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

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse:

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 un 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 entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARAII à partir du 2ème trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

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

Les thiazidiques traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le sang du cordon ombilical. Ils peuvent provoquer une diminution de la perfusion placentaire, des perturbations électrolytiques fœtales et probablement les autres réactions décrites chez les adultes. Des cas de thrombocytopenie néonatale ou d'ictère fœtal ou néonatal ont été rapportés sous traitement maternel par thiazidique. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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:

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS au cours de l'allaitement, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de l'irbésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En se basant sur ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que l'irbésartan affecte cette aptitude. 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:

Le tableau 1 décrit les effets indésirables rapportés spontanément ainsi que ceux observés dans les études contrôlées versus placebo, dans lesquelles 898 patients hypertendus ont reçus des doses variables (dans la fourchette de 37,5 mg/6,25 mg à 300 mg/25 mg d'irbésartan/hydrochlorothiazide).

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$). 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*

<i>Investigations:</i>	Fréquents:	augmentation des taux sanguins de l'azote uréique, créatinine et créatine kinase
	Peu fréquents:	baisses du potassium et du sodium plasmatiques
<i>Affections cardiaques:</i>	Peu fréquents:	syncope, hypotension, tachycardie, œdème
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquents:	vertiges
	Peu fréquents:	vertiges orthostatiques
	Fréquence indéterminée:	céphalées
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe ::</i>	Fréquence indéterminée:	acouphènes
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</i>	Fréquence indéterminée:	toux
<i>Affections gastrointestinales:</i>	Fréquents:	nausées/vomissements
	Peu fréquents:	diarrhée
	Fréquence indéterminée:	dyspepsie, dysgeusie
<i>Affections du rein et des voies urinaires:</i>	Fréquents:	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)
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques:</i>	Peu fréquents:	oedème des extrémités
	Fréquence indéterminée:	arthralgies, myalgies
<i>Affections du métabolisme et de la nutrition:</i>	Fréquence indéterminée:	hyperkaliémie
<i>Affections vasculaires:</i>	Peu fréquents:	bouffées vasomotrices
<i>Troubles généraux et accidents liés au site d'administration:</i>	Fréquents:	fatigue
<i>Affections du système immunitaire:</i>	Fréquence indéterminée:	cas de réactions d'hypersensibilité, tels que angio-œdème, rash, urticaire
<i>Affections hépatobiliaires::</i>	Fréquence indéterminée:	anomalie de la fonction hépatique
<i>Affections des organes de la reproduction et du sein:</i>	Peu fréquents:	dysfonctionnement sexuel, modification de la libido

* fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Les tableaux 2 et 3 ci-dessous décrivent les événements indésirables rapportés avec les composants individuels de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Peu fréquents: douleur thoracique

Tableau 3: Evènements indésirables (quel que soit leur imputabilité au médicament) rapportés avec l'utilisation de l'**hydrochlorothiazide** seul.

<i>Investigations:</i>	Fréquence indéterminée:	déséquilibre électrolytique (dont hypokaliémie et hyponatrémie, voir rubrique 4.4), hyperuricémie, glycosurie, hyperglycémie, augmentation du cholestérol et des triglycérides
<i>Affections cardiaques:</i>	Fréquence indéterminée:	arythmies
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquence indéterminée:	anémie aplasique, insuffisance médullaire, neutropénie/agranulocytose, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie.
<i>Affections du système nerveux:</i>	Fréquence indéterminée:	vertiges, paresthésie, sensation de tête vide, agitation
<i>Affections oculaires:</i>	Fréquence indéterminée:	trouble transitoire de la vision, xanthopsie
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</i>	Fréquence indéterminée:	détresses respiratoires (y compris pneumopathie et œdème pulmonaire)
<i>Affections gastrointestinales:</i>	Fréquence indéterminée:	pancréatite, anorexie, diarrhée, constipation, irritation gastrique, sialadénite, perte d'appétit
<i>Affections du rein et des voies urinaires:</i>	Fréquence indéterminée:	néphrite interstitielle, altération de la fonction rénale
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané:</i>	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
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>	Fréquence indéterminée:	faiblesse, spasme musculaire
<i>Affections vasculaires:</i>	Fréquence indéterminée:	hypotension orthostatique
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</i>	Fréquence indéterminée:	fièvre
<i>Affections hépato-biliaires:</i>	Fréquence indéterminée:	ictère (ictère cholestatique intra-hépatique)
<i>Affections psychiatriques:</i>	Fréquence indéterminée:	dépression, troubles du sommeil

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

4.9 Surdosage

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

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 mm Hg, effet placebo déduit. L'association de 300 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide a permis une réduction globale de la pression artérielle pouvant atteindre 13,6/11,5 mm Hg (PAS/PAD), effet placebo déduit.

Des données cliniques limitées (7 sur 22 patients) suggèrent que les patients non contrôlés par l'association à la dose de 300 mg/12,5 mg peuvent répondre à une dose plus élevée de 300 mg/25 mg. Chez ces patients, une diminution supplémentaire de la pression artérielle a été observée à la fois pour la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD) (13,3 et 8,3 mm Hg respectivement).

Une dose de 150 mg d'irbesartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, en une prise quotidienne, a permis une réduction moyenne de 12,9/6,9 mm Hg (PAS/PAD) (24 heures après la prise), effet placebo déduit, chez les patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée. L'effet maximum survient entre 3 et 6 heures. Lors d'un enregistrement ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), l'association de 150 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide en une seule prise par jour, a produit une baisse de la pression artérielle sur 24 heures avec une réduction moyenne sur 24 heures de 15,8/10,0 mm Hg (PAS/PAD), effet placebo déduit. Le rapport vallée-pic sous Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 150 mg/12,5 mg et Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 mm Hg. L'effet antihypertenseur de l'irbésartan en association avec l'hydrochlorothiazide apparaît dès la première dose, il devient notable en 1 à 2 semaines, l'effet maximal étant observé 6 à 8 semaines après le début du traitement. Lors des études de suivi à long terme, les effets de l'irbésartan/hydrochlorothiazide se sont maintenus au delà d'un an. Quoique non spécifiquement étudié avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, un phénomène de rebond n'a pas été observé que ce soit avec l'irbésartan ou avec l'hydrochlorothiazide.

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

L'efficacité de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS en traitement initial de l'hypertension artérielle sévère (définie par une PAD \geq 110 mmHg) ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle et bras parallèles contre produit actif pendant 8 semaines. Au total, 697 patients ont été randomisés dans un rapport 2:1 soit dans le groupe irbésartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12,5 mg soit dans le groupe irbésartan 150 mg. Après une semaine de traitement, les doses reçues par les patients ont été systématiquement augmentées par

titration forcée (avant d'évaluer la réponse à la dose plus faible), respectivement à irbésartan/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ou irbésartan 300 mg.

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

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

La nature et l'incidence des 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.

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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, la biodisponibilité absolue est respectivement de 60-80% et 50-80% pour l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide. Les aliments ne modifient pas la biodisponibilité de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Les pics de concentrations plasmatiques sont atteints 1,5 à 2 heures après administration orale pour l'irbésartan et 1 à 2,5 heures pour l'hydrochlorothiazide.

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

L'irbésartan présente une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose dans une fourchette de 10 à 600 mg. A des doses supérieures à 600 mg, on observe une augmentation moins que proportionnelle de l'absorption orale: la cause en est inconnue. La clairance totale et la clairance rénale sont respectivement de 157-176 et 3-3,5 ml/min. La demi-vie d'élimination terminale de l'irbésartan est 11-15 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes trois jours après le début d'un traitement en une seule prise par jour. Une accumulation limitée d'irbesartan (< 20%) est observée dans le plasma après administration répétée d'une dose unique par jour. Dans une étude, des concentrations plasmatiques d'irbésartan un peu plus élevées furent observées chez des femmes hypertendues. Cependant, il n'y a pas eu de différence concernant la demi-vie et l'accumulation d'irbésartan. Aucun ajustement 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 glycuconoconjugaison 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 précliniques

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

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

- modifications rénales, caractérisées par une légère augmentation de l'urée et de la créatinine sériques, et une hyperplasie/hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire qui sont la conséquence directe de l'action de l'irbésartan sur le système rénine-angiotensine;
- une légère diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine, hématoците);
- une décoloration de l'estomac, des ulcères et des nécroses focales de la muqueuse gastrique ont été observés chez quelques rats aux doses de 90 mg/kg/jour d'irbésartan, de 90 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide et de 10 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 un 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.

Irbesartan: 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, hématokrite). 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.

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-urètre ou oedème sous cutané) chez les foetus de rats. Ces effets n'étaient plus retrouvés après la naissance. Chez le lapin, des avortements ou des résorptions précoces ont été observés à des doses entraînant des effets toxiques importants y compris létaux pour la mère. Aucun effet tératogène n'a été constaté chez le rat ou le lapin.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale hydratée
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Pas applicable.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 14 comprimés; 1 plaquette thermoformée de 14 comprimés dans un blister en PVC/PVDC/Aluminium.

Boîtes de 28 comprimés; 2 plaquettes thermoformées de 14 comprimés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.

Boîtes de 56 comprimés; 4 plaquettes thermoformées de 14 comprimés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.

Boîtes de 98 comprimés; 7 plaquettes thermoformées de 14 comprimés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.

Boîtes de 56 x 1 comprimés; 7 plaquettes thermoformées de 8 x 1 comprimés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium prédécoupés en dose unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Royaume Uni

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/369/001-005

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

Date de première autorisation: 19 janvier 2007

Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient:

Chaque comprimé pelliculé contient 65,8 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Pêche, biconvexe, de forme ovale avec un coeur sur l'une des faces et le numéro 2776 gravé sur l'autre 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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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 BMS 300 mg/12,5 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par 300 mg d'irbésartan ou par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS peut être administré avec un autre médicament antihypertenseur (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale: en raison de la présence d'hydrochlorothiazide, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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).

Sujets âgés: aucune adaptation posologique de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Population pédiatrique: l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents en raison d'un manque de données d'efficacité et de sécurité.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs, à l'un des excipients (voir rubrique 6.1) ou à une autre substance dérivée des sulfamides (l'hydrochlorothiazide est une substance dérivée des sulfamides).
- Deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Hypokaliémie réfractaire; hypercalcémie.
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension - patients hypovolémiques: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS.

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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, on devrait s'attendre à un effet similaire.

Insuffisance rénale et transplantation rénale: quand Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, un contrôle périodique des taux sériques de potassium, de créatinine et d'acide urique est recommandé. Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

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 BMS chez les patients insuffisants hépatiques.

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

Hyperaldostéronisme primaire: les patients avec hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine. En conséquence, l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS n'est pas recommandée.

Effets métaboliques et endocriniens: les thiazidiques sont susceptibles d'entraîner une intolérance au glucose. Chez les diabétiques, une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux peut se révéler nécessaire. Un diabète sucré latent peut se révéler à l'occasion d'un traitement par thiazidique.

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 BMS, des effets minimes voir 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: 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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, en particulier en présence d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque et de diabète sucré. Un contrôle approprié du potassium sérique chez ces patients à risque est recommandé. Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments en potassium ou les substituts salés contenant du potassium doivent être administrés avec prudence avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (voir rubrique 4.5).

Il n'est pas démontré que l'irbésartan puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. Une déplétion chlorée est en général peu importante et dans la plupart des cas, ne requiert aucun traitement.

Les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et provoquer une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de désordre connu du métabolisme calcique. Une hypercalcémie importante peut être le symptôme d'une hyperparathyroïdie masquée. Les thiazidiques doivent être interrompus avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

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

Lithium: l'association du lithium et de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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. 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) dont Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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).

Lactose: ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en lactase ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Autres antihypertenseurs: l'effet antihypertenseur de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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).

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 BMS. Par conséquent, l'association de lithium et de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est déconseillée (voir rubrique 4.4). Si cette association se révèle nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

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

Médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations de la kaliémie: un dosage régulier de la kaliémie est recommandé lorsque Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est administré avec des médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations des concentrations sériques de potassium (par exemple digitaliques, antiarythmiques).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens: lorsque les antagonistes de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (c'est à dire les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs), une atténuation de l'effet anti-hypertenseur peut se produire. Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'utilisation concomitante des antagonistes de l'angiotensine II et des anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale, avec une possibilité d'insuffisance rénale aiguë, et une augmentation du potassium sérique en particulier chez les patients présentant une fonction rénale préalablement altérée. L'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique, puis périodiquement.

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;

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;

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

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse:

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 un 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 entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARAII à partir du 2ème trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

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

Les thiazidiques traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le sang du cordon ombilical. Ils peuvent provoquer une diminution de la perfusion placentaire, des perturbations électrolytiques fœtales et probablement les autres réactions décrites chez les adultes. Des cas de thrombocytopénie néonatale ou d'ictère fœtal ou néonatal ont été rapportés sous traitement maternel par thiazidique. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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:

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS au cours de l'allaitement, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de l'irbésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En se basant sur ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que l'irbésartan affecte cette aptitude. 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:

Le tableau 1 décrit les effets indésirables rapportés spontanément ainsi que ceux observés dans les études contrôlées versus placebo, dans lesquelles 898 patients hypertendus ont reçus des doses variables (dans la fourchette de 37,5 mg/6,25 mg à 300 mg/25 mg d'irbésartan/hydrochlorothiazide).

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

<i>Investigations:</i>	Fréquents:	augmentation des taux sanguins de l'azote uréique, créatinine et créatine kinase
	Peu fréquents:	baisses du potassium et du sodium plasmatiques
<i>Affections cardiaques:</i>	Peu fréquents:	syncope, hypotension, tachycardie, œdème
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquents:	vertiges
	Peu fréquents:	vertiges orthostatiques
	Fréquence indéterminée:	céphalées
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe ::</i>	Fréquence indéterminée:	acouphènes
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</i>	Fréquence indéterminée:	toux
<i>Affections gastrointestinales:</i>	Fréquents:	nausées/vomissements
	Peu fréquents:	diarrhée
	Fréquence indéterminée:	dyspepsie, dysgeusie
<i>Affections du rein et des voies urinaires:</i>	Fréquents:	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)
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques:</i>	Peu fréquents:	oedème des extrémités
	Fréquence indéterminée:	arthralgies, myalgies
<i>Affections du métabolisme et de la nutrition:</i>	Fréquence indéterminée:	hyperkaliémie
<i>Affections vasculaires:</i>	Peu fréquents:	bouffées vasomotrices
<i>Troubles généraux et accidents liés au site d'administration:</i>	Fréquents:	fatigue
<i>Affections du système immunitaire:</i>	Fréquence indéterminée:	cas de réactions d'hypersensibilité, tels que angio-œdème, rash, urticaire
<i>Affections hépatobiliaires::</i>	Fréquence indéterminée:	anomalie de la fonction hépatique
<i>Affections des organes de la reproduction et du sein:</i>	Peu fréquents:	dysfonctionnement sexuel, modification de la libido

* fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Les tableaux 2 et 3 ci-dessous décrivent les événements indésirables rapportés avec les composants individuels de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Peu fréquents: douleur thoracique

Tableau 3: Evènements indésirables (quel que soit leur imputabilité au médicament) rapportés avec l'utilisation de l'**hydrochlorothiazide** seul.

<i>Investigations:</i>	Fréquence indéterminée:	déséquilibre électrolytique (dont hypokaliémie et hyponatrémie, voir rubrique 4.4), hyperuricémie, glycosurie, hyperglycémie, augmentation du cholestérol et des triglycérides
<i>Affections cardiaques:</i>	Fréquence indéterminée:	arythmies
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquence indéterminée:	anémie aplasique, insuffisance médullaire, neutropénie/agranulocytose, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie.
<i>Affections du système nerveux:</i>	Fréquence indéterminée:	vertiges, paresthésie, sensation de tête vide, agitation
<i>Affections oculaires:</i>	Fréquence indéterminée:	trouble transitoire de la vision, xanthopsie
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</i>	Fréquence indéterminée:	détresses respiratoires (y compris pneumopathie et œdème pulmonaire)
<i>Affections gastrointestinales:</i>	Fréquence indéterminée:	pancréatite, anorexie, diarrhée, constipation, irritation gastrique, sialadénite, perte d'appétit
<i>Affections du rein et des voies urinaires:</i>	Fréquence indéterminée:	néphrite interstitielle, altération de la fonction rénale
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané:</i>	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
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>	Fréquence indéterminée:	faiblesse, spasme musculaire
<i>Affections vasculaires:</i>	Fréquence indéterminée:	hypotension orthostatique
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</i>	Fréquence indéterminée:	fièvre
<i>Affections hépato-biliaires:</i>	Fréquence indéterminée:	ictère (ictère cholestatique intra-hépatique)
<i>Affections psychiatriques:</i>	Fréquence indéterminée:	dépression, troubles du sommeil

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

4.9 Surdosage

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

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 mm Hg, effet placebo déduit. L'association de 300 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide a permis une réduction globale de la pression artérielle pouvant atteindre 13,6/11,5 mm Hg (PAS/PAD), effet placebo déduit.

Des données cliniques limitées (7 sur 22 patients) suggèrent que les patients non contrôlés par l'association à la dose de 300 mg/12,5 mg peuvent répondre à une dose plus élevée de 300 mg/25 mg. Chez ces patients, une diminution supplémentaire de la pression artérielle a été observée à la fois pour la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD) (13,3 et 8,3 mm Hg respectivement).

Une dose de 150 mg d'irbesartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, en une prise quotidienne, a permis une réduction moyenne de 12,9/6,9 mm Hg (PAS/PAD) (24 heures après la prise), effet placebo déduit, chez les patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée. L'effet maximum survient entre 3 et 6 heures. Lors d'un enregistrement ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), l'association de 150 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide en une seule prise par jour, a produit une baisse de la pression artérielle sur 24 heures avec une réduction moyenne sur 24 heures de 15,8/10,0 mm Hg (PAS/PAD), effet placebo déduit. Le rapport vallée-pic sous Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 150 mg/12,5 mg et Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 mm Hg. L'effet antihypertenseur de l'irbésartan en association avec l'hydrochlorothiazide apparaît dès la première dose, il devient notable en 1 à 2 semaines, l'effet maximal étant observé 6 à 8 semaines après le début du traitement. Lors des études de suivi à long terme, les effets de l'irbésartan/hydrochlorothiazide se sont maintenus au delà d'un an. Quoique non spécifiquement étudié avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, un phénomène de rebond n'a pas été observé que ce soit avec l'irbésartan ou avec l'hydrochlorothiazide.

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

L'efficacité de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS en traitement initial de l'hypertension artérielle sévère (définie par une PAD \geq 110 mmHg) ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle et bras parallèles contre produit actif pendant 8 semaines. Au total, 697 patients ont été randomisés dans un rapport 2:1 soit dans le groupe irbésartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12,5 mg soit dans le groupe irbésartan 150 mg. Après une semaine de traitement, les doses reçues par les patients ont été systématiquement augmentées par

titration forcée (avant d'évaluer la réponse à la dose plus faible), respectivement à irbésartan/hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg ou irbésartan 300 mg.

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

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

La nature et l'incidence des 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.

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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, la biodisponibilité absolue est respectivement de 60-80% et 50-80% pour l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide. Les aliments ne modifient pas la biodisponibilité de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Les pics de concentrations plasmatiques sont atteints 1,5 à 2 heures après administration orale pour l'irbésartan et 1 à 2,5 heures pour l'hydrochlorothiazide.

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

L'irbésartan présente une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose dans une fourchette de 10 à 600 mg. A des doses supérieures à 600 mg, on observe une augmentation moins que proportionnelle de l'absorption orale: la cause en est inconnue. La clairance totale et la clairance rénale sont respectivement de 157-176 et 3-3,5 ml/min. La demi-vie d'élimination terminale de l'irbésartan est 11-15 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes trois jours après le début d'un traitement en une seule prise par jour. Une accumulation limitée d'irbesartan (< 20%) est observée dans le plasma après administration répétée d'une dose unique par jour. Dans une étude, des concentrations plasmatiques d'irbésartan un peu plus élevées furent observées chez des femmes hypertendues. Cependant, il n'y a pas eu de différence concernant la demi-vie et l'accumulation d'irbésartan. Aucun ajustement 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 glycuconjugaison 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 précliniques

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

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

- modifications rénales, caractérisées par une légère augmentation de l'urée et de la créatinine sériques, et une hyperplasie/hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire qui sont la conséquence directe de l'action de l'irbésartan sur le système rénine-angiotensine;
- une légère diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine, hématoците);
- une décoloration de l'estomac, des ulcères et des nécroses focales de la muqueuse gastrique ont été observés chez quelques rats aux doses de 90 mg/kg/jour d'irbésartan, de 90 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide et de 10 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 un 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.

Irbesartan: 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, hématokrite). 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.

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-urètre ou oedème sous cutané) chez les foetus de rats. Ces effets n'étaient plus retrouvés après la naissance. Chez le lapin, des avortements ou des résorptions précoces ont été observés à des doses entraînant des effets toxiques importants y compris létaux pour la mère. Aucun effet tératogène n'a été constaté chez le rat ou le lapin.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale hydratée
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Pas applicable.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 14 comprimés; 1 plaquette thermoformée de 14 comprimés dans un blister en PVC/PVDC/Aluminium.

Boîtes de 28 comprimés; 2 plaquettes thermoformées de 14 comprimés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.

Boîtes de 56 comprimés; 4 plaquettes thermoformées de 14 comprimés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.

Boîtes de 98 comprimés; 7 plaquettes thermoformées de 14 comprimés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.

Boîtes de 56 x 1 comprimés; 7 plaquettes thermoformées de 8 x 1 comprimés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium prédécoupés en dose unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Royaume Uni

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/369/006-010

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

Date de première autorisation: 19 janvier 2007

Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient:

Chaque comprimé pelliculé contient 38,5 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Pêche, biconvexe, de forme ovale avec un coeur sur l'une des faces et le numéro 2875 gravé sur l'autre 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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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 BMS 300 mg/12,5 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par 300 mg d'irbésartan ou par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS peut être administré avec un autre médicament antihypertenseur (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale: en raison de la présence d'hydrochlorothiazide, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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).

Sujets âgés: aucune adaptation posologique de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Population pédiatrique: l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents en raison d'un manque de données d'efficacité et de sécurité

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs, à l'un des excipients (voir rubrique 6.1) ou à une autre substance dérivée des sulfamides (l'hydrochlorothiazide est une substance dérivée des sulfamides)
- Deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)
- Hypokaliémie réfractaire; hypercalcémie
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase

Ce médicament n'est plus autorisé

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension - patients hypovolémiques: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS.

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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, on devrait s'attendre à un effet similaire.

Insuffisance rénale et transplantation rénale: quand Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, un contrôle périodique des taux sériques de potassium, de créatinine et d'acide urique est recommandé. Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

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 BMS chez les patients insuffisants hépatiques.

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

Hyperaldostéronisme primaire: les patients avec hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine. En conséquence, l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS n'est pas recommandée.

Effets métaboliques et endocriniens: les thiazidiques sont susceptibles d'entraîner une intolérance au glucose. Chez les diabétiques, une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux peut se révéler nécessaire. Un diabète sucré latent peut se révéler à l'occasion d'un traitement par thiazidique.

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 BMS, des effets minimes voir aucun effet ont été signalés.

Une hyperuricémie peut survenir ou une crise de goutte peut être déclenchée chez certains patients recevant des diurétiques thiazidiques.

Équilibre hydroélectrolytique: 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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, en particulier en présence d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque et de diabète sucré. Un contrôle approprié du potassium sérique chez ces patients à risque est recommandé. Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments en potassium ou les substituts salés contenant du potassium doivent être administrés avec prudence avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (voir rubrique 4.5).

Il n'est pas démontré que l'irbésartan puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. Une déplétion chlorée est en général peu importante et dans la plupart des cas, ne requiert aucun traitement.

Les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et provoquer une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de désordre connu du métabolisme calcique. Une hypercalcémie importante peut être le symptôme d'une hyperparathyroïdie masquée. Les thiazidiques doivent être interrompus avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

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

Lithium: l'association du lithium et de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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. Comme avec n'importe quel agent antihypertenseur, une baisse brutale de la pression artérielle chez des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

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

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

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

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

Lactose: ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en lactase ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Autres antihypertenseurs: l'effet antihypertenseur de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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).

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 BMS. Par conséquent, l'association de lithium et de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 hypokaliémants, les laxatifs, l'amphotéricine B, le carbenoxolone, la pénicilline G sodique). A l'inverse, en se fondant sur l'expérience acquise avec les autres médicaments intervenant sur le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS avec des diurétiques d'épargne potassique, une supplémentation en potassium, des sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium plasmatique (par exemple héparine sodique) peut donner lieu à une élévation de la kaliémie. Il est recommandé une surveillance adéquate du potassium sérique chez les patients à risque (voir rubrique 4.4).

Médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations de la kaliémie: un dosage régulier de la kaliémie est recommandé lorsque Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est administré avec des médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations des concentrations sériques de potassium (par exemple digitaliques, antiarythmiques).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens: lorsque les antagonistes de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (c'est à dire les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs), une atténuation de l'effet anti-hypertenseur peut se produire. Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'utilisation concomitante des antagonistes de l'angiotensine II et des anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale, avec une possibilité d'insuffisance rénale aiguë, et une augmentation du potassium sérique en particulier chez les patients présentant une fonction rénale préalablement altérée. L'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique, puis périodiquement.

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;

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 sulfapyrazone peut être nécessaire. L'administration simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol;

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

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

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse:

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

L'exposition aux ARAII au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARAII à partir du 2ème trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les thiazidiques traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le sang du cordon ombilical. Ils peuvent provoquer une diminution de la perfusion placentaire, des perturbations électrolytiques fœtales et probablement les autres réactions décrites chez les adultes. Des cas de thrombocytopénie néonatale ou d'ictère fœtal ou néonatal ont été rapportés sous traitement maternel par thiazidique. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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:

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS au cours de l'allaitement, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de l'irbésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En se basant sur ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que l'irbésartan affecte cette aptitude. 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:

Le tableau 1 décrit les effets indésirables rapportés spontanément ainsi que ceux observés dans les études contrôlées versus placebo, dans lesquelles 898 patients hypertendus ont reçus des doses variables (dans la fourchette de 37,5 mg/6,25 mg à 300 mg/25 mg d'irbésartan/hydrochlorothiazide).

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$). 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*

<i>Investigations:</i>	Fréquents:	augmentation des taux sanguins de l'azote uréique, créatinine et créatine kinase
------------------------	------------	--

	Peu fréquents:	baisses du potassium et du sodium plasmatiques
<i>Affections cardiaques:</i>	Peu fréquents:	syncope, hypotension, tachycardie, œdème
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquents:	vertiges
	Peu fréquents:	vertiges orthostatiques
	Fréquence	céphalées
	indéterminée:	
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe:</i>	Fréquence	acouphènes
	indéterminée:	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</i>	Fréquence	toux
<i>Affections gastrointestinales:</i>	indéterminée:	
	Fréquents:	nausées/vomissements
	Peu fréquents:	diarrhée
	Fréquence	dyspepsie, dysgeusie
<i>Affections du rein e des voies urinaires:</i>	indéterminée:	
	Fréquents:	miction anormale
	Fréquence	altération de la fonction rénale incluant des cas isolés d'insuffisance rénale chez des patients à risque (voir rubrique 4.4)
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques :</i>	indéterminée:	
	Peu fréquents:	oedème des extrémités
	Fréquence	arthralgies, myalgies
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition:</i>	indéterminée:	
	Fréquence	hyperkaliémie
<i>Affections vasculaires:</i>	Peu fréquents:	bouffées vasomotrices
<i>Troubles généraux et anomalie au site d'administration:</i>	Fréquents:	fatigue
<i>Affections du système immunitaire:</i>	Fréquence	cas de réactions d'hypersensibilité, tels que
	indéterminée:	angio-œdème, rash, urticaire
<i>Affections hépatobiliaires:</i>	Fréquence	hépatites, anomalie de la fonction hépatique
<i>Affections des organes de la reproduction et du sein :</i>	indéterminée:	
	Peu fréquents:	dysfonctionnement sexuel, modification de la libido

* fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Les tableaux 2 et 3 ci-dessous décrivent les événements indésirables rapportés avec les composants individuels de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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

<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</i>	Peu fréquents:	douleur thoracique
---	----------------	--------------------

Tableau 3: Evènements indésirables (quel que soit leur imputabilité au médicament) rapportés avec l'utilisation de l'**hydrochlorothiazide** seul.

<i>Investigations:</i>	Fréquence indéterminée	déséquilibre électrolytique (dont hypokaliémie et hyponatrémie, voir rubrique 4.4), hyperuricémie, glycosurie, hyperglycémie, augmentation du cholestérol et des triglycérides
<i>Affections cardiaques:</i>	Fréquence indéterminée	arythmies
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquence indéterminée	anémie aplasique, insuffisance médullaire, neutropénie/agranulocytose, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie.

<i>Affections du système nerveux:</i>	Fréquence indéterminée	vertiges, paresthésie, sensation de tête vide, agitation
<i>Affections oculaires:</i>	Fréquence indéterminée	trouble transitoire de la vision, xanthopsie
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</i>	Fréquence indéterminée	détresses respiratoires (y compris pneumopathie et œdème pulmonaire)
<i>Affections gastrointestinales :</i>	Fréquence indéterminée	pancréatite, anorexie, diarrhée, constipation, irritation gastrique, sialadénite, perte d'appétit
<i>Affections du rein et des voies urinaires:</i>	Fréquence indéterminée	Néphrite interstitielle, altération de la fonction rénale
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané:</i>	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
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques:</i>	Fréquence indéterminée	faiblesse, spasme musculaire
<i>Affections vasculaires</i>	Fréquence indéterminée	hypotension orthostatique
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'injection:</i>	Fréquence indéterminée	fièvre
<i>Affections hépatobiliaires:</i>	Fréquence indéterminée	ictère (ictère cholestatique intra-hépatique)
<i>Affections psychiatriques:</i>	Fréquence indéterminée	dépression, troubles du sommeil

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

4.9 Surdosage

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

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 AT_1), actif par voie orale. Il bloque tous les effets de l'angiotensine-II faisant intervenir les récepteurs AT_1 , indépendamment de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine-II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine-II (AT_1) provoque une élévation des taux plasmatiques de rénine et des taux d'angiotensine-II et une baisse de la concentration plasmatique d'aldostérone. La kaliémie n'est pas modifiée de façon significative par l'irbésartan seul aux doses recommandées en dehors des patients à risque de perturbation électrolytique (voir rubriques 4.4 et 4.5). L'irbésartan n'inhibe pas l'ECA (kininase-II), enzyme qui génère la formation d'angiotensine-II et qui dégrade également la bradykinine en métabolites inactifs. L'irbésartan ne nécessite pas d'activation métabolique pour être actif.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme d'action des diurétiques thiazidiques n'est pas complètement connu. Les thiazidiques agissent sur les mécanismes de réabsorption électrolytique par les tubules du rein en augmentant directement l'élimination du sodium et du chlore en quantité approximativement égales. En favorisant la diurèse, l'hydrochlorothiazide diminue le volume plasmatique, stimule l'activité de la rénine plasmatique, augmente la sécrétion d'aldostérone, avec pour conséquence l'augmentation de la kaliurèse, la perte de bicarbonate et la diminution de la kaliémie. L'administration concomitante d'irbésartan (probablement grâce au blocage de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone) tend à réduire les pertes potassiques induites par ces diurétiques. La diurèse commence deux heures après une administration orale d'hydrochlorothiazide; elle atteint son maximum environ 4 heures après la prise pour se maintenir pendant environ 6 à 12 heures.

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

Des données cliniques limitées (7 sur 22 patients) suggèrent que les patients non contrôlés par l'association à la dose de 300 mg/12,5 mg peuvent répondre à une dose plus élevée de 300/25 mg. Chez ces patients, une diminution supplémentaire de la pression artérielle a été observée à la fois pour la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD) (13,3 et 8,3 mm Hg respectivement).

Une dose de 150 mg d'irbesartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, en une prise quotidienne, a permis une réduction moyenne de 12,9/6,9 mm Hg (PAS/PAD) (24 heures après la prise), effet placebo déduit, chez les patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée. L'effet maximum survient entre 3 et 6 heures. Lors d'un enregistrement ambulatoire de la pression artérielle (MAPA),

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

L'effet antihypertenseur de l'irbésartan en association avec l'hydrochlorothiazide apparaît dès la première dose, il devient notable en 1 à 2 semaines, l'effet maximal étant observé 6 à 8 semaines après le début du traitement. Lors des études de suivi à long terme, les effets de l'irbésartan/hydrochlorothiazide se sont maintenus au delà d'un an. Quoique non spécifiquement étudié avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, un phénomène de rebond n'a pas été observé que ce soit avec l'irbésartan ou avec l'hydrochlorothiazide.

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

L'efficacité de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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 rapportés 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.

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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, la biodisponibilité absolue est respectivement de 60-80% et 50-80% pour l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide. Les aliments ne modifient pas la biodisponibilité de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Les pics de concentrations plasmatiques sont atteints 1,5 à 2 heures après administration orale pour l'irbésartan et 1 à 2,5 heures pour l'hydrochlorothiazide.

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

L'irbésartan présente une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose dans une fourchette de 10 à 600 mg. A des doses supérieures à 600 mg, on observe une augmentation moins que proportionnelle de l'absorption orale: la cause en est inconnue. La clairance totale et la clairance rénale sont respectivement de 157-176 et 3-3,5 ml/min. La demi-vie d'élimination terminale de l'irbésartan est 11-15 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes trois jours après le début d'un traitement en une seule prise par jour. Une accumulation limitée d'irbesartan (< 20%) est observée dans le plasma après administration répétée d'une dose unique par jour. Dans une étude, des concentrations plasmatiques d'irbésartan un peu plus élevées furent observées chez des femmes hypertendues. Cependant, il n'y a pas eu de différence concernant la demi-vie et l'accumulation d'irbésartan. Aucun ajustement 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 (\geq 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 glyconoconjugaison et oxydation. Le métabolite circulant principal est le glucuronide d'irbésartan (approximativement 6%). Des études *in vitro* ont montré que l'irbésartan est oxydé principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450; l'isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable. L'irbésartan et ses métabolites sont éliminés par voie biliaire et rénale. Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}C , approximativement 20% de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et la radioactivité restante dans les fèces. Une quantité inférieure à 2% de la dose est excrétée dans les urines sous forme d'irbésartan inchangé.

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, mais est éliminé rapidement par le rein. Au moins 61% de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée dans les 24 heures suivant la prise.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire mais pas la barrière hémato-encéphalique, et est excrété dans le lait maternel.

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

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

- modifications rénales, caractérisées par une légère augmentation de l'urée et de la créatinine sériques, et une hyperplasie/hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire qui sont la conséquence directe de l'action de l'irbésartan sur le système rénine-angiotensine;
- une légère diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine, 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 un 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. Les études menées chez l'animal avec l'irbésartan ont mis en évidence des effets toxiques transitoires (augmentation de la formation de cavernes au niveau rénal et pelvien, hydro-uretère ou oedème sous cutané) chez les foetus de rats. Ces effets n'étaient plus retrouvés après la naissance. Chez le lapin, des

avortements ou des résorptions précoces ont été observés à des doses entraînant des effets toxiques importants y compris létaux pour la mère. Aucun effet tératogène n'a été constaté chez le rat ou le lapin.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Hypromellose
Dioxyde de silicone
Stéarate de magnésium

Pelliculage:
Lactose monohydraté
Hypromellose
Dioxyde de titane
Macrogol 3000
Oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune
Cire de carnauba

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 14 comprimés pelliculés; 1 plaquette thermoformée de 14 comprimés pelliculés dans un blister en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 28 comprimés pelliculés; 2 plaquettes thermoformées de 14 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 56 comprimés pelliculés; 4 plaquettes thermoformées de 14 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 84 comprimés pelliculés; 6 plaquettes thermoformées de 14 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 98 comprimés pelliculés; 7 plaquettes thermoformées de 14 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 56 x 1 comprimés pelliculés; 7 plaquettes thermoformées de 8 x 1 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium prédécoupés en dose unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Royaume Uni

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/369/011-016

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

Date de première autorisation: 19 janvier 2007

Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient:

Chaque comprimé pelliculé contient 89,5 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Pêche, biconvexe, de forme ovale avec un coeur sur l'une des faces et le numéro 2876 gravé sur l'autre 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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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 BMS 300 mg/12,5 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par 300 mg d'irbésartan ou par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS peut être administré avec un autre médicament antihypertenseur (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale: en raison de la présence d'hydrochlorothiazide, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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).

Sujets âgés: aucune adaptation posologique de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Population pédiatrique: l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents en raison d'un manque de données d'efficacité et de sécurité

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs, à l'un des excipients (voir rubrique 6.1) ou à une autre substance dérivée des sulfamides (l'hydrochlorothiazide est une substance dérivée des sulfamides)
- Deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)
- Hypokaliémie réfractaire; hypercalcémie
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase

Ce médicament n'est plus autorisé

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension - patients hypovolémiques: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS.

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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, on devrait s'attendre à un effet similaire.

Insuffisance rénale et transplantation rénale: quand Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, un contrôle périodique des taux sériques de potassium, de créatinine et d'acide urique est recommandé. Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

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 BMS chez les patients insuffisants hépatiques.

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

Hyperaldostéronisme primaire: les patients avec hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine. En conséquence, l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS n'est pas recommandée.

Effets métaboliques et endocriniens: les thiazidiques sont susceptibles d'entraîner une intolérance au glucose. Chez les diabétiques, une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux peut se révéler nécessaire. Un diabète sucré latent peut se révéler à l'occasion d'un traitement par thiazidique.

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 BMS, des effets minimes voir aucun effet ont été signalés.

Une hyperuricémie peut survenir ou une crise de goutte peut être déclenchée chez certains patients recevant des diurétiques thiazidiques.

Équilibre hydroélectrolytique: 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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, en particulier en présence d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque et de diabète sucré. Un contrôle approprié du potassium sérique chez ces patients à risque est recommandé. Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments en potassium ou les substituts salés contenant du potassium doivent être administrés avec prudence avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (voir rubrique 4.5).

Il n'est pas démontré que l'irbésartan puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. Une déplétion chlorée est en général peu importante et dans la plupart des cas, ne requiert aucun traitement.

Les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et provoquer une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de désordre connu du métabolisme calcique. Une hypercalcémie importante peut être le symptôme d'une hyperparathyroïdie masquée. Les thiazidiques doivent être interrompus avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

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

Lithium: l'association du lithium et de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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. Comme avec n'importe quel agent antihypertenseur, une baisse brutale de la pression artérielle chez des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

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

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

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

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

Lactose: ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en lactase ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Autres antihypertenseurs: l'effet antihypertenseur de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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).

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 BMS. Par conséquent, l'association de lithium et de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est déconseillée (voir rubrique 4.4). Si cette association se révèle nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

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

Médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations de la kaliémie: un dosage régulier de la kaliémie est recommandé lorsque Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est administré avec des médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations des concentrations sériques de potassium (par exemple digitaliques, antiarythmiques).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens: lorsque les antagonistes de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (c'est à dire les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs), une atténuation de l'effet anti-hypertenseur peut se produire. Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'utilisation concomitante des antagonistes de l'angiotensine II et des anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale, avec une possibilité d'insuffisance rénale aiguë, et une augmentation du potassium sérique en particulier chez les patients présentant une fonction rénale préalablement altérée. L'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique, puis périodiquement.

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;

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 sulfapyrazone peut être nécessaire. L'administration simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol;

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

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

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse:

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

L'exposition aux ARAII au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARAII à partir du 2ème trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les thiazidiques traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le sang du cordon ombilical. Ils peuvent provoquer une diminution de la perfusion placentaire, des perturbations électrolytiques fœtales et probablement les autres réactions décrites chez les adultes. Des cas de thrombocytopénie néonatale ou d'ictère fœtal ou néonatal ont été rapportés sous traitement maternel par thiazidique. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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:

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS au cours de l'allaitement, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de l'irbésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En se basant sur ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que l'irbésartan affecte cette aptitude. 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:

Le tableau 1 décrit les effets indésirables rapportés spontanément ainsi que ceux observés dans les études contrôlées versus placebo, dans lesquelles 898 patients hypertendus ont reçus des doses variables (dans la fourchette de 37,5 mg/6,25 mg à 300 mg/25 mg d'irbésartan/hydrochlorothiazide).

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$). 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*

<i>Investigations:</i>	Fréquents:	augmentation des taux sanguins de l'azote uréique, créatinine et créatine kinase
------------------------	------------	--

	Peu fréquents:	baisses du potassium et du sodium plasmatiques
<i>Affections cardiaques:</i>	Peu fréquents:	syncope, hypotension, tachycardie, œdème
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquents:	vertiges
	Peu fréquents:	vertiges orthostatiques
	Fréquence	céphalées
	indéterminée:	
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe:</i>	Fréquence	acouphènes
	indéterminée:	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</i>	Fréquence	toux
<i>Affections gastrointestinales:</i>	indéterminée:	
	Fréquents:	nausées/vomissements
	Peu fréquents:	diarrhée
	Fréquence	dyspepsie, dysgeusie
<i>Affections du rein e des voies urinaires:</i>	indéterminée:	
	Fréquents:	miction anormale
	Fréquence	altération de la fonction rénale incluant des cas isolés d'insuffisance rénale chez des patients à risque (voir rubrique 4.4)
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques :</i>	indéterminée:	
	Peu fréquents:	oedème des extrémités
	Fréquence	arthralgies, myalgies
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition:</i>	indéterminée:	
	Fréquence	hyperkaliémie
<i>Affections vasculaires:</i>	Peu fréquents:	bouffées vasomotrices
<i>Troubles généraux et anomalie au site d'administration:</i>	Fréquents:	fatigue
<i>Affections du système immunitaire:</i>	Fréquence	cas de réactions d'hypersensibilité, tels que
<i>Affections hépatobiliaires:</i>	indéterminée:	angio-œdème, rash, urticaire
	Fréquence	hépatites, anomalie de la fonction hépatique
<i>Affections des organes de la reproduction et du sein :</i>	indéterminée:	
	Peu fréquents:	dysfonctionnement sexuel, modification de la libido

* fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Les tableaux 2 et 3 ci-dessous décrivent les événements indésirables rapportés avec les composants individuels de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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

<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</i>	Peu fréquents:	douleur thoracique
---	----------------	--------------------

Tableau 3: Evènements indésirables (quel que soit leur imputabilité au médicament) rapportés avec l'utilisation de l'**hydrochlorothiazide** seul.

<i>Investigations:</i>	Fréquence indéterminée	déséquilibre électrolytique (dont hypokaliémie et hyponatrémie, voir rubrique 4.4), hyperuricémie, glycosurie, hyperglycémie, augmentation du cholestérol et des triglycérides
<i>Affections cardiaques:</i>	Fréquence indéterminée	arythmies
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquence indéterminée	anémie aplasique, insuffisance médullaire, neutropénie/agranulocytose, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie.

<i>Affections du système nerveux:</i>	Fréquence indéterminée	vertiges, paresthésie, sensation de tête vide, agitation
<i>Affections oculaires:</i>	Fréquence indéterminée	trouble transitoire de la vision, xanthopsie
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</i>	Fréquence indéterminée	détresses respiratoires (y compris pneumopathie et œdème pulmonaire)
<i>Affections gastrointestinales :</i>	Fréquence indéterminée	pancréatite, anorexie, diarrhée, constipation, irritation gastrique, sialadénite, perte d'appétit
<i>Affections du rein et des voies urinaires:</i>	Fréquence indéterminée	Néphrite interstitielle, altération de la fonction rénale
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané:</i>	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
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques:</i>	Fréquence indéterminée	faiblesse, spasme musculaire
<i>Affections vasculaires</i>	Fréquence indéterminée	hypotension orthostatique
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'injection:</i>	Fréquence indéterminée	fièvre
<i>Affections hépatobiliaires:</i>	Fréquence indéterminée	ictère (ictère cholestatique intra-hépatique)
<i>Affections psychiatriques:</i>	Fréquence indéterminée	dépression, troubles du sommeil

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

4.9 Surdosage

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

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 mm Hg, effet placebo déduit. L'association de 300 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide a permis une réduction globale de la pression artérielle pouvant atteindre 13,6/11,5 mm Hg (PAS/PAD), effet placebo déduit.

Des données cliniques limitées (7 sur 22 patients) suggèrent que les patients non contrôlés par l'association à la dose de 300 mg/12,5 mg peuvent répondre à une dose plus élevée de 300/25 mg. Chez ces patients, une diminution supplémentaire de la pression artérielle a été observée à la fois pour la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD) (13,3 et 8,3 mm Hg respectivement).

Une dose de 150 mg d'irbesartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, en une prise quotidienne, a permis une réduction moyenne de 12,9/6,9 mm Hg (PAS/PAD) (24 heures après la prise), effet placebo déduit, chez les patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée. L'effet maximum survient entre 3 et 6 heures. Lors d'un enregistrement ambulatoire de la pression artérielle (MAPA),

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

L'effet antihypertenseur de l'irbésartan en association avec l'hydrochlorothiazide apparaît dès la première dose, il devient notable en 1 à 2 semaines, l'effet maximal étant observé 6 à 8 semaines après le début du traitement. Lors des études de suivi à long terme, les effets de l'irbésartan/hydrochlorothiazide se sont maintenus au delà d'un an. Quoique non spécifiquement étudié avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, un phénomène de rebond n'a pas été observé que ce soit avec l'irbésartan ou avec l'hydrochlorothiazide.

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

L'efficacité de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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 rapportés 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.

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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, la biodisponibilité absolue est respectivement de 60-80% et 50-80% pour l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide. Les aliments ne modifient pas la biodisponibilité de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Les pics de concentrations plasmatiques sont atteints 1,5 à 2 heures après administration orale pour l'irbésartan et 1 à 2,5 heures pour l'hydrochlorothiazide.

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

L'irbésartan présente une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose dans une fourchette de 10 à 600 mg. A des doses supérieures à 600 mg, on observe une augmentation moins que proportionnelle de l'absorption orale: la cause en est inconnue. La clairance totale et la clairance rénale sont respectivement de 157-176 et 3-3,5 ml/min. La demi-vie d'élimination terminale de l'irbésartan est 11-15 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes trois jours après le début d'un traitement en une seule prise par jour. Une accumulation limitée d'irbesartan (< 20%) est observée dans le plasma après administration répétée d'une dose unique par jour. Dans une étude, des concentrations plasmatiques d'irbésartan un peu plus élevées furent observées chez des femmes hypertendues. Cependant, il n'y a pas eu de différence concernant la demi-vie et l'accumulation d'irbésartan. Aucun ajustement 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 (\geq 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 glyconoconjugaison et oxydation. Le métabolite circulant principal est le glucuronide d'irbésartan (approximativement 6%). Des études *in vitro* ont montré que l'irbésartan est oxydé principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450; l'isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable. L'irbésartan et ses métabolites sont éliminés par voie biliaire et rénale. Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}C , approximativement 20% de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et la radioactivité restante dans les fèces. Une quantité inférieure à 2% de la dose est excrétée dans les urines sous forme d'irbésartan inchangé.

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, mais est éliminé rapidement par le rein. Au moins 61% de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée dans les 24 heures suivant la prise.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire mais pas la barrière hémato-encéphalique, et est excrété dans le lait maternel.

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

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

- modifications rénales, caractérisées par une légère augmentation de l'urée et de la créatinine sériques, et une hyperplasie/hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire qui sont la conséquence directe de l'action de l'irbésartan sur le système rénine-angiotensine;
- une légère diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine, hématoците);
- une décoloration de l'estomac, des ulcères et des nécroses focales de la muqueuse gastrique ont été observés chez quelques rats aux doses de 90 mg/kg/jour d'irbésartan, de 90 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide et de 10 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 un 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, hématoците). 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.

Les études menées chez l'animal avec l'irbésartan ont mis en évidence des effets toxiques transitoires (augmentation de la formation de cavernes au niveau rénal et pelvien, hydro-uretère ou oedème sous cutané) chez les foetus de rats. Ces effets n'étaient plus retrouvés après la naissance. Chez le lapin, des

avortements ou des résorptions précoces ont été observés à des doses entraînant des effets toxiques importants y compris létaux pour la mère. Aucun effet tératogène n'a été constaté chez le rat ou le lapin.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Hypromellose
Dioxyde de silicone
Stéarate de magnésium

Pelliculage:
Lactose monohydraté
Hypromellose
Dioxyde de titane
Macrogol 3000
Oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune
Cire de carnauba

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 14 comprimés pelliculés; 1 plaquette thermoformée de 14 comprimés pelliculés dans un blister en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 28 comprimés pelliculés; 2 plaquettes thermoformées de 14 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 56 comprimés pelliculés; 4 plaquettes thermoformées de 14 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 84 comprimés pelliculés; 6 plaquettes thermoformées de 14 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 98 comprimés pelliculés; 7 plaquettes thermoformées de 14 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 56 x 1 comprimés pelliculés; 7 plaquettes thermoformées de 8 x 1 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium prédécoupés en dose unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Royaume Uni

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/369/017-022

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

Date de première autorisation: 19 janvier 2007

Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'irbésartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipient:

Chaque comprimé pelliculé contient 53,3 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Rose, biconvexe, de forme ovale avec un coeur sur l'une des faces et le numéro 2788 gravé sur l'autre 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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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 BMS 300 mg/12,5 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par 300 mg d'irbésartan ou par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg.
- Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS peut être administré avec un autre médicament antihypertenseur (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale: en raison de la présence d'hydrochlorothiazide, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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).

Sujets âgés: aucune adaptation posologique de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Population pédiatrique: l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents en raison d'un manque de données d'efficacité et de sécurité

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs, à l'un des excipients (voir rubrique 6.1) ou à une autre substance dérivée des sulfamides (l'hydrochlorothiazide est une substance dérivée des sulfamides)
- Deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)
- Hypokaliémie réfractaire; hypercalcémie
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase

Ce médicament n'est plus autorisé

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension - patients hypovolémiques: Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS.

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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, on devrait s'attendre à un effet similaire.

Insuffisance rénale et transplantation rénale: quand Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, un contrôle périodique des taux sériques de potassium, de créatinine et d'acide urique est recommandé. Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

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 BMS chez les patients insuffisants hépatiques.

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

Hyperaldostéronisme primaire: les patients avec hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine. En conséquence, l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS n'est pas recommandée.

Effets métaboliques et endocriniens: les thiazidiques sont susceptibles d'entraîner une intolérance au glucose. Chez les diabétiques, une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémisants oraux peut se révéler nécessaire. Un diabète sucré latent peut se révéler à l'occasion d'un traitement par thiazidique.

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 BMS, des effets minimes voir aucun effet ont été signalés.

Une hyperuricémie peut survenir ou une crise de goutte peut être déclenchée chez certains patients recevant des diurétiques thiazidiques.

Équilibre hydroélectrolytique: 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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, en particulier en présence d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque et de diabète sucré. Un contrôle approprié du potassium sérique chez ces patients à risque est recommandé. Les diurétiques d'épargne potassique, les suppléments en potassium ou les substituts salés contenant du potassium doivent être administrés avec prudence avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS (voir rubrique 4.5).

Il n'est pas démontré que l'irbésartan puisse réduire ou prévenir une hyponatrémie induite par les diurétiques. Une déplétion chlorée est en général peu importante et dans la plupart des cas, ne requiert aucun traitement.

Les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et provoquer une élévation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de désordre connu du métabolisme calcique. Une hypercalcémie importante peut être le symptôme d'une hyperparathyroïdie masquée. Les thiazidiques doivent être interrompus avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

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

Lithium: l'association du lithium et de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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. Comme avec n'importe quel agent antihypertenseur, une baisse brutale de la pression artérielle chez des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

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

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

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

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

Lactose: ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en lactase ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Autres antihypertenseurs: l'effet antihypertenseur de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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).

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 BMS. Par conséquent, l'association de lithium et de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 hypokaliémants, les laxatifs, l'amphotéricine B, le carbenoxolone, la pénicilline G sodique). A l'inverse, en se fondant sur l'expérience acquise avec les autres médicaments intervenant sur le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS avec des diurétiques d'épargne potassique, une supplémentation en potassium, des sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium plasmatique (par exemple héparine sodique) peut donner lieu à une élévation de la kaliémie. Il est recommandé une surveillance adéquate du potassium sérique chez les patients à risque (voir rubrique 4.4).

Médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations de la kaliémie: un dosage régulier de la kaliémie est recommandé lorsque Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est administré avec des médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations des concentrations sériques de potassium (par exemple digitaliques, antiarythmiques).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens: lorsque les antagonistes de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (c'est à dire les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs), une atténuation de l'effet anti-hypertenseur peut se produire. Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'utilisation concomitante des antagonistes de l'angiotensine II et des anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale, avec une possibilité d'insuffisance rénale aiguë, et une augmentation du potassium sérique en particulier chez les patients présentant une fonction rénale préalablement altérée. L'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique, puis périodiquement.

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;

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 sulfapyrazone peut être nécessaire. L'administration simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol;

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

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

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse:

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

L'exposition aux ARAII au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARAII à partir du 2ème trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les thiazidiques traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le sang du cordon ombilical. Ils peuvent provoquer une diminution de la perfusion placentaire, des perturbations électrolytiques fœtales et probablement les autres réactions décrites chez les adultes. Des cas de thrombocytopénie néonatale ou d'ictère fœtal ou néonatal ont été rapportés sous traitement maternel par thiazidique. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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:

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS au cours de l'allaitement, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de l'irbésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En se basant sur ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que l'irbésartan affecte cette aptitude. 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:

Le tableau 1 décrit les effets indésirables rapportés spontanément ainsi que ceux observés dans les études contrôlées versus placebo, dans lesquelles 898 patients hypertendus ont reçus des doses variables (dans la fourchette de 37,5 mg/6,25 mg à 300 mg/25 mg d'irbésartan/hydrochlorothiazide).

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$). 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*

<i>Investigations:</i>	Fréquents:	augmentation des taux sanguins de l'azote uréique, créatinine et créatine kinase
------------------------	------------	--

	Peu fréquents:	baisses du potassium et du sodium plasmatiques
<i>Affections cardiaques:</i>	Peu fréquents:	syncope, hypotension, tachycardie, œdème
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquents:	vertiges
	Peu fréquents:	vertiges orthostatiques
	Fréquence	céphalées
	indéterminée:	
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe:</i>	Fréquence	acouphènes
	indéterminée:	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</i>	Fréquence	toux
	indéterminée:	
<i>Affections gastrointestinales:</i>	Fréquents:	nausées/vomissements
	Peu fréquents:	diarrhée
	Fréquence	dyspepsie, dysgeusie
	indéterminée:	
<i>Affections du rein e des voies urinaires:</i>	Fréquents:	miction anormale
	Fréquence	altération de la fonction rénale incluant des cas isolés d'insuffisance rénale chez des patients à risque (voir rubrique 4.4)
	indéterminée:	
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques :</i>	Peu fréquents:	oedème des extrémités
	Fréquence	arthralgies, myalgies
	indéterminée:	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition:</i>	Fréquence	hyperkaliémie
	indéterminée:	
<i>Affections vasculaires:</i>	Peu fréquents:	bouffées vasomotrices
<i>Troubles généraux et anomalie au site d'administration:</i>	Fréquents:	fatigue
<i>Affections du système immunitaire:</i>	Fréquence	cas de réactions d'hypersensibilité, tels que
	indéterminée:	angio-œdème, rash, urticaire
<i>Affections hépatobiliaires:</i>	Fréquence	hépatites, anomalie de la fonction hépatique
	indéterminée:	
<i>Affections des organes de la reproduction et du sein :</i>	Peu fréquents:	dysfonctionnement sexuel, modification de la libido

* fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Les tableaux 2 et 3 ci-dessous décrivent les événements indésirables rapportés avec les composants individuels de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

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

<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</i>	Peu fréquents:	douleur thoracique
---	----------------	--------------------

Tableau 3: Evènements indésirables (quel que soit leur imputabilité au médicament) rapportés avec l'utilisation de l'**hydrochlorothiazide** seul.

<i>Investigations:</i>	Fréquence indéterminée	déséquilibre électrolytique (dont hypokaliémie et hyponatrémie, voir rubrique 4.4), hyperuricémie, glycosurie, hyperglycémie, augmentation du cholestérol et des triglycérides
<i>Affections cardiaques:</i>	Fréquence indéterminée	arythmies
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquence indéterminée	anémie aplasique, insuffisance médullaire, neutropénie/agranulocytose, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie.

<i>Affections du système nerveux:</i>	Fréquence indéterminée	vertiges, paresthésie, sensation de tête vide, agitation
<i>Affections oculaires:</i>	Fréquence indéterminée	trouble transitoire de la vision, xanthopsie
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</i>	Fréquence indéterminée	détresses respiratoires (y compris pneumopathie et œdème pulmonaire)
<i>Affections gastrointestinales :</i>	Fréquence indéterminée	pancréatite, anorexie, diarrhée, constipation, irritation gastrique, sialadénite, perte d'appétit
<i>Affections du rein et des voies urinaires:</i>	Fréquence indéterminée	Néphrite interstitielle, altération de la fonction rénale
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané:</i>	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
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques:</i>	Fréquence indéterminée	faiblesse, spasme musculaire
<i>Affections vasculaires</i>	Fréquence indéterminée	hypotension orthostatique
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'injection:</i>	Fréquence indéterminée	fièvre
<i>Affections hépatobiliaires:</i>	Fréquence indéterminée	ictère (ictère cholestatique intra-hépatique)
<i>Affections psychiatriques:</i>	Fréquence indéterminée	dépression, troubles du sommeil

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

4.9 Surdosage

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

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 mm Hg, effet placebo déduit. L'association de 300 mg d'irbésartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide a permis une réduction globale de la pression artérielle pouvant atteindre 13,6/11,5 mm Hg (PAS/PAD), effet placebo déduit.

Des données cliniques limitées (7 sur 22 patients) suggèrent que les patients non contrôlés par l'association à la dose de 300 mg/12,5 mg peuvent répondre à une dose plus élevée de 300/25 mg. Chez ces patients, une diminution supplémentaire de la pression artérielle a été observée à la fois pour la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD) (13,3 et 8,3 mm Hg respectivement).

Une dose de 150 mg d'irbesartan et de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, en une prise quotidienne, a permis une réduction moyenne de 12,9/6,9 mm Hg (PAS/PAD) (24 heures après la prise), effet placebo déduit, chez les patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée. L'effet maximum survient entre 3 et 6 heures. Lors d'un enregistrement ambulatoire de la pression artérielle (MAPA),

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

L'effet antihypertenseur de l'irbésartan en association avec l'hydrochlorothiazide apparaît dès la première dose, il devient notable en 1 à 2 semaines, l'effet maximal étant observé 6 à 8 semaines après le début du traitement. Lors des études de suivi à long terme, les effets de l'irbésartan/hydrochlorothiazide se sont maintenus au delà d'un an. Quoique non spécifiquement étudié avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, un phénomène de rebond n'a pas été observé que ce soit avec l'irbésartan ou avec l'hydrochlorothiazide.

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

L'efficacité de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 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 BMS 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 rapportés 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.

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 de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, la biodisponibilité absolue est respectivement de 60-80% et 50-80% pour l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide. Les aliments ne modifient pas la biodisponibilité de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Les pics de concentrations plasmatiques sont atteints 1,5 à 2 heures après administration orale pour l'irbésartan et 1 à 2,5 heures pour l'hydrochlorothiazide.

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

L'irbésartan présente une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose dans une fourchette de 10 à 600 mg. A des doses supérieures à 600 mg, on observe une augmentation moins que proportionnelle de l'absorption orale: la cause en est inconnue. La clairance totale et la clairance rénale sont respectivement de 157-176 et 3-3,5 ml/min. La demi-vie d'élimination terminale de l'irbésartan est 11-15 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes trois jours après le début d'un traitement en une seule prise par jour. Une accumulation limitée d'irbesartan (< 20%) est observée dans le plasma après administration répétée d'une dose unique par jour. Dans une étude, des concentrations plasmatiques d'irbésartan un peu plus élevées furent observées chez des femmes hypertendues. Cependant, il n'y a pas eu de différence concernant la demi-vie et l'accumulation d'irbésartan. Aucun ajustement 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 (\geq 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 glyconoconjugaison et oxydation. Le métabolite circulant principal est le glucuronide d'irbésartan (approximativement 6%). Des études *in vitro* ont montré que l'irbésartan est oxydé principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450; l'isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable. L'irbésartan et ses métabolites sont éliminés par voie biliaire et rénale. Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}C , approximativement 20% de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et la radioactivité restante dans les fèces. Une quantité inférieure à 2% de la dose est excrétée dans les urines sous forme d'irbésartan inchangé.

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, mais est éliminé rapidement par le rein. Au moins 61% de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée dans les 24 heures suivant la prise.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire mais pas la barrière hémato-encéphalique, et est excrété dans le lait maternel.

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

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

- modifications rénales, caractérisées par une légère augmentation de l'urée et de la créatinine sériques, et une hyperplasie/hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire qui sont la conséquence directe de l'action de l'irbésartan sur le système rénine-angiotensine;
- une légère diminution des paramètres érythrocytaires (érythrocytes, hémoglobine, hématoците);
- une décoloration de l'estomac, des ulcères et des nécroses focales de la muqueuse gastrique ont été observés chez quelques rats aux doses de 90 mg/kg/jour d'irbésartan, de 90 mg/kg/jour d'hydrochlorothiazide et de 10 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 un 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, hématoците). 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.

Les études menées chez l'animal avec l'irbésartan ont mis en évidence des effets toxiques transitoires (augmentation de la formation de cavernes au niveau rénal et pelvien, hydro-uretère ou oedème sous cutané) chez les foetus de rats. Ces effets n'étaient plus retrouvés après la naissance. Chez le lapin, des

avortements ou des résorptions précoces ont été observés à des doses entraînant des effets toxiques importants y compris létaux pour la mère. Aucun effet tératogène n'a été constaté chez le rat ou le lapin.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Amidon prégélatinisé
Dioxyde de silicone
Stéarate de magnésium
Oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune

Pelliculage:
Lactose monohydraté
Hypromellose
Dioxyde de titane
Macrogol 3350
Oxyde de fer rouge et oxyde de fer noir
Cire de carnauba

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 14 comprimés pelliculés; 1 plaquette thermoformée de 14 comprimés pelliculés dans un blister en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 28 comprimés pelliculés; 2 plaquettes thermoformées de 14 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 56 comprimés pelliculés; 4 plaquettes thermoformées de 14 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 84 comprimés pelliculés; 6 plaquettes thermoformées de 14 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 98 comprimés pelliculés; 7 plaquettes thermoformées de 14 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.

Boîtes de 56 x 1 comprimés pelliculés; 7 plaquettes thermoformées de 8 x 1 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium prédécoupés en dose unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Royaume Uni

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/369/023-028

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

Date de première autorisation: 19 janvier 2007

Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
France

Sanofi-Synthelabo Limited
Edgefield Avenue,
Fawdon
Newcastle Upon Tyne,
Tyne & Wear NE3 3TT
Royaume Uni

Chinoi Private Co. Ltd.
Lévai u.5.
2112 Veresegyhaz
Hongrie

Sanofi Winthrop Industrie
30-36, avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

▪ CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescription médicale.

▪ CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

▪ AUTRES CONDITIONS

Le calendrier des PSUR de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est le même que celui du produit auquel il se réfère, KARVEZIDE, sauf si un autre calendrier est précisé.

Système de pharmacovigilance

Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'assure que le système de pharmacovigilance, comme décrit dans la version 3.0 présentée dans le Module 1.8.1. de la Demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, est en place et fonctionne avant et pendant la commercialisation du produit.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimés
irbésartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé contient: irbésartan 150 mg et hydrochlorothiazide 12,5 mg

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: contient également du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés
56 comprimés
56 x 1 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRES(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Royaume Uni

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/369/001 - 14 comprimés
EU/1/06/369/002 - 28 comprimés
EU/1/06/369/003 - 56 comprimés
EU/1/06/369/004 - 56 x 1 comprimés
EU/1/06/369/005 - 98 comprimés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATION D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimés
irbésartan/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

14-28-56-98 comprimés:

Lun
Mar
Mer
Jeu
Ven
Sam
Dim

56 x 1 comprimés:

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimés
irbésartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé contient: irbésartan 300 mg et hydrochlorothiazide 12,5 mg

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: contient également du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés
56 comprimés
56 x 1 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRES(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Royaume Uni

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/369/006 - 14 comprimés
EU/1/06/369/007 - 28 comprimés
EU/1/06/369/008 - 56 comprimés
EU/1/06/369/009 - 56 x 1 comprimés
EU/1/06/369/010 - 98 comprimés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATION D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimés
irbésartan/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

14-28-56-98 comprimés:

Lun
Mar
Mer
Jeu
Ven
Sam
Dim

56 x 1 comprimés:

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
irbésartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé contient: irbésartan 150 mg et hydrochlorothiazide 12,5 mg

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: contient également du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés
56 comprimés
56 x 1 comprimés
84 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRES(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Royaume Uni

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/369/011 - 14 comprimés
EU/1/06/369/012 - 28 comprimés
EU/1/06/369/013 - 56 comprimés
EU/1/06/369/014 - 56 x 1 comprimés
EU/1/06/369/015 - 84 comprimés
EU/1/06/369/016 - 98 comprimés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATION D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimés
irbésartan/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

14-28-56-84-98 comprimés:

Lun
Mar
Mer
Jeu
Ven
Sam
Dim

56 x 1 comprimés:

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
irbésartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé contient: irbésartan 300 mg et hydrochlorothiazide 12,5 mg

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: contient également du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés
56 comprimés
56 x 1 comprimés
84 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRES(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Royaume Uni

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/369/017 - 14 comprimés
EU/1/06/369/018 - 28 comprimés
EU/1/06/369/019 - 56 comprimés
EU/1/06/369/020 - 56 x 1 comprimés
EU/1/06/369/021 - 84 comprimés
EU/1/06/369/022 - 98 comprimés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATION D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimés
irbésartan/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

14-28-56-84-98 comprimés:

Lun
Mar
Mer
Jeu
Ven
Sam
Dim

56 x 1 comprimés:

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg comprimés pelliculés
irbésartan/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé contient: irbésartan 300 mg et hydrochlorothiazide 25 mg

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: contient également du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés
56 comprimés
56 x 1 comprimés
84 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRES(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Royaume Uni

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/369/023 - 14 comprimés
EU/1/06/369/024 - 28 comprimés
EU/1/06/369/025 - 56 comprimés
EU/1/06/369/026 - 56 x 1 comprimés
EU/1/06/369/027 - 84 comprimés
EU/1/06/369/028 - 98 comprimés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATION D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg comprimés
irbésartan/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

14-28-56-84-98 comprimés:

Lun
Mar
Mer
Jeu
Ven
Sam
Dim

56 x 1 comprimés:

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimés
irbésartan/hydrochlorothiazide

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables s'aggrave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Comment prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est une association de deux substances actives, l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide.

L'irbésartan appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II. L'angiotensine-II est une substance formée par l'organisme qui se lie aux récepteurs des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne leur constriction. Il en résulte une élévation de la pression artérielle. L'irbésartan empêche la liaison de l'angiotensine-II à ces récepteurs et provoque ainsi un effet relaxant au niveau des vaisseaux sanguins et une baisse de la pression artérielle.

L'hydrochlorothiazide fait partie d'un groupe de médicaments (appelés diurétiques thiazidiques) qui favorisent l'élimination d'urine, diminuant de cette manière la pression artérielle.

Les deux principes actifs de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS permettent ensemble de diminuer la pression artérielle de manière plus importante que s'ils avaient été pris seuls.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle (pression artérielle élevée), lorsqu'un traitement par l'irbésartan seul ou l'hydrochlorothiazide seul ne contrôle pas de façon adéquate votre pression artérielle.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

N'utilisez jamais Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'irbésartan, ou à l'un des autres composants contenus dans Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre médicament dérivé des sulfonamides
- si vous êtes **enceinte de plus de 3 mois** (il est également préférable d'éviter de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS en début de grossesse – voir la rubrique grossesse)
- si vous avez des **problèmes hépatiques** ou **rénaux graves**
- si vous avez des **difficultés pour uriner**
- si votre médecin constate **la persistance de taux élevés de calcium ou de taux faibles de potassium dans votre sang.**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne doit pas être donné aux enfants et aux adolescents (de moins de 18 ans).

Faites attention avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Prévenez votre médecin si une des situations suivantes se présentent:

- si vous souffrez de **vomissements ou de diarrhées importantes**
- si vous souffrez de **problèmes rénaux**, ou si vous avez **une greffe de rein**
- si vous souffrez de **problèmes cardiaques**
- si vous souffrez de **problèmes hépatiques**
- si vous souffrez d'un **diabète**
- si vous souffrez d'un **lupus érythémateux** (connu aussi sous le nom de lupus ou LED)
- si vous souffrez d'**hyperaldostéronisme primaire** (une condition liée à une forte production de l'hormone aldostérone, qui provoque une rétention du sodium et par conséquent une augmentation de la pression artérielle).

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est déconseillé en début de grossesse, et ne doit pas être pris si vous êtes à plus de 3 mois de grossesse, car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est utilisé au cours de cette période (voir la rubrique grossesse).

Vous devrez également prévenir votre médecin:

- si vous suivez un **régime hyposodé (peu riche en sel)**
- si vous avez des signes, tels que **soif anormale, bouche sèche, faiblesse générale, somnolence, douleurs musculaires ou crampes, nausées, vomissements ou battements du coeur anormalement rapides** qui pourraient indiquer un effet excessif de l'hydrochlorothiazide (contenu dans Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- si vous ressentez une **sensibilité accrue de votre peau au soleil** avec apparition de coup de soleil plus rapidement que la normale (symptômes tels que rougeur, démangeaison, gonflement, cloque)
- si vous devez **subir une opération** (intervention chirurgicale) ou **une anesthésie**

L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors du contrôle antidopage.

Utilisation d'autres médicaments:

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les médicaments diurétiques tels que l'hydrochlorothiazide contenu dans Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS peuvent avoir un effet sur d'autres médicaments. Les médicaments contenant du lithium ne doivent pas être pris avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sans la surveillance de votre médecin.

Vous pouvez être amené à effectuer des contrôles sanguins si vous prenez

- une supplémentation en potassium,
- des sels de régime à base de potassium,
- des médicaments d'épargne potassique, d'autres diurétiques,
- certains laxatifs,
- des médicaments pour le traitement de la crise de goutte,
- de la vitamine D en supplément thérapeutique,
- des médicaments pour contrôler votre rythme cardiaque
- des médicaments pour traiter le diabète (médicaments oraux ou insuline).

Il est également important de dire à votre médecin si vous prenez d'autres antihypertenseurs, des stéroïdes, des anticancéreux, des médicaments contre la douleur ou des médicaments antiarthritiques.

Aliments et boissons

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS peut être pris au cours ou en dehors des repas.

En raison de la présence d'hydrochlorothiazide dans Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, si vous buvez de l'alcool alors que vous êtes sous traitement avec ce médicament, vous pouvez ressentir une sensation accrue de vertige lorsque vous vous levez, en particulier quand vous vous levez d'une position assise.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous êtes (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS avant que vous ne soyez enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte et vous conseillera de prendre un autre médicament à la place de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte de plus de 3 mois car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est pris à partir du troisième mois de la grossesse.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point d'allaiter. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est déconseillé chez les femmes qui allaitent, votre médecin choisira un autre traitement si vous souhaitez allaiter, en particulier si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de l'irbésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est peu probable que Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS affecte votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, des vertiges et de la fatigue peuvent survenir occasionnellement lors du traitement de l'hypertension artérielle. Si tel est votre cas, vous devez le signaler à votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS contient du lactose. Si votre docteur vous a déjà dit que vous présentiez une intolérance à certains sucres (par exemple le lactose), vous devez contacter votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie

La posologie habituelle de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est de un ou deux comprimés par jour. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sera habituellement prescrit par votre médecin si votre précédent traitement n'a pas permis une réduction suffisante de votre pression artérielle. Votre médecin vous indiquera comment passer de votre précédent traitement à Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Mode d'administration

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se prend par **voie orale**. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide (par exemple, un verre d'eau). Vous pouvez prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS au cours ou en dehors des repas. Vous devez essayer de prendre votre dose quotidienne approximativement à la même heure chaque jour. Il est important que vous continuiez à prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sauf si votre médecin vous demande le contraire.

L'effet maximal de la baisse de pression artérielle est obtenu en 6 à 8 semaines après le début du traitement.

Si vous avez pris plus de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement un trop grand nombre de comprimés, prévenez immédiatement votre médecin.

Les enfants ne doivent pas prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans. Si un enfant avale des comprimés, prévenez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Si par inadvertance vous oubliez un jour de prendre votre médicament, prenez la dose suivante comme d'habitude. Ne prenez pas une dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains effets peuvent être sérieux et nécessiter une surveillance médicale.

De rares cas d'allergie cutanée (éruption, urticaire), ainsi que des gonflements localisés de la face, des lèvres et/ou de la langue ont été rapportés chez des patients prenant de l'irbesartan. Si vous développez l'un de ces effets ou si vous êtes essoufflé, arrêtez de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS et prévenez immédiatement votre médecin.

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques chez les patients traités avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ont été:

Effets indésirables fréquents (affecte de 1 à 10 patients sur 100)

- nausées/vomissements
- besoin anormal d'uriner
- fatigue
- vertiges (y compris en se levant d'une position couchée ou assise)
- tests sanguins pouvant montrer une augmentation des taux de l'enzyme qui traduit l'état de la fonction musculaire et cardiaque (créatine kinase) ou une augmentation du taux de substances qui traduisent de l'activité de la fonction du rein (taux d'azote uréique, créatinine).

Si vous êtes gêné par l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Effets indésirables peu fréquents (affecte 1 à 10 patients sur 1000)

- diarrhée
- pression artérielle basse
- faiblesse
- accélération des battements cardiaques
- bouffées de chaleur
- œdème
- dysfonctionnement sexuel (problèmes de performance sexuelle)
- tests sanguins pouvant révéler une diminution des taux de potassium et de sodium dans votre sang.

Si vous êtes gêné par l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS .

La fréquence de ces effets est indéterminée. Ces effets indésirables sont: maux de tête, bourdonnements d'oreilles, toux, altération du goût, indigestion, douleurs articulaires et musculaires, anomalie de la fonction hépatique et altération de la fonction rénale, augmentation du taux de potassium dans votre sang et des réactions allergiques cutanées telles qu'éruption, urticaire, gonflement de la face, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge.

Comme avec toute association de deux principes actifs, les effets indésirables associés à chacun d'eux ne peuvent être exclus.

Effets indésirables associés à l' irbésartan seul :

En plus des effets indésirables listés ci-dessus, des douleurs à la poitrine ont également été rapportées.

Effets indésirables associés à l'hydrochlorothiazide seul :

Perte d'appétit; aigreur et crampes d'estomac; constipation; jaunisse (caractérisée par un jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux); inflammation du pancréas caractérisée par une douleur importante haute de l'estomac souvent associée à des nausées ou des vomissements; troubles du sommeil; dépression; vision trouble; déficit en globules blancs, qui peut résulter en des infections fréquentes, à de la fièvre; diminution du nombre de plaquettes (un composant sanguin essentiel pour permettre la coagulation du sang); diminution du nombre de globules rouges (anémie) caractérisée par une fatigue, des maux de têtes, un essoufflement pendant l'effort, des vertiges, une pâleur; maladie des reins; problèmes aux poumons incluant la pneumonie ou à une accumulation de liquide dans les poumons; augmentation de la sensibilité de la peau au soleil; inflammation des vaisseaux sanguins; maladie de la peau caractérisée par une desquamation de la peau sur tout le corps; lupus érythémateux cutané, caractérisé par une éruption pouvant apparaître sur la face, le cou et le cuir chevelu; réactions allergiques; faiblesse et spasticité des muscles; altération du pouls; diminution de la pression artérielle après changement de position du corps; gonflement des glandes salivaires; taux élevé de sucre dans le sang; présence de sucre dans les urines; augmentation de certains lipides sanguins, taux élevé d'acide urique sanguin qui peut provoquer de la goutte.

Il est connu que les effets indésirables, liés à l'hydrochlorothiazide, peuvent augmenter avec des doses plus élevées d'hydrochlorothiazide.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS après la date de péremption mentionnée sur la boîte ou sur la plaquette thermoformée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égoût ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Les substances actives sont l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg contient 150 mg d'irbésartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

- Les autres composants sont cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, silice colloïdale hydratée, amidon de maïs pré-gélatinisé, oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune (E172).

A quoi ressemble Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg sont pêches, biconvexes, de forme ovale, avec un coeur gravé d'un côté et le numéro 2775 gravé sur l'autre côté.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimés sont fournis en conditionnements de 14, 28, 56 ou 98 comprimés présentés en plaquettes thermoformées. Des conditionnements de 56 x 1 comprimé présentés en plaquettes thermoformées unitaires sont également disponibles pour les hôpitaux.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Royaume Uni

Fabricant

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - France

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Royaume Uni

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Hongrie

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - France

Ce médicament n'est plus autorisé

Pour toute information complémentaire sur ce produit, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Тел: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Тел: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Тlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Тел: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Тел: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Тlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Тел: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Тηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Тел.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Тел: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Тел: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Тél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Тел: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Тел: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Тел: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Тел: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimés
irbésartan/hydrochlorothiazide

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables s'aggrave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Comment prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est une association de deux substances actives, l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide.

L'irbésartan appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II. L'angiotensine-II est une substance formée par l'organisme qui se lie aux récepteurs des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne leur constriction. Il en résulte une élévation de la pression artérielle. L'irbésartan empêche la liaison de l'angiotensine-II à ces récepteurs et provoque ainsi un effet relaxant au niveau des vaisseaux sanguins et une baisse de la pression artérielle.

L'hydrochlorothiazide fait partie d'un groupe de médicaments (appelés diurétiques thiazidiques) qui favorisent l'élimination d'urine, diminuant de cette manière la pression artérielle.

Les deux principes actifs de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS permettent ensemble de diminuer la pression artérielle de manière plus importante que s'ils avaient été pris seuls.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle (pression artérielle élevée), lorsqu'un traitement par l'irbésartan seul ou l'hydrochlorothiazide seul ne contrôle pas de façon adéquate votre pression artérielle.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

N'utilisez jamais Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'irbésartan, ou à l'un des autres composants contenus dans Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre médicament dérivé des sulfonamides
- si vous êtes **enceinte de plus de 3 mois** (il est également préférable d'éviter de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS en début de grossesse – voir la rubrique grossesse)
- si vous avez des **problèmes hépatiques** ou **rénaux graves**
- si vous avez des **difficultés pour uriner**
- si votre médecin constate **la persistance de taux élevés de calcium ou de taux faibles de potassium dans votre sang.**

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne doit pas être donné aux enfants et aux adolescents (de moins de 18 ans).

Faites attention avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Prévenez votre médecin si une des situations suivantes se présentent:

- si vous souffrez de **vomissements ou de diarrhées importantes**
- si vous souffrez de **problèmes rénaux**, ou si vous avez **une greffe de rein**
- si vous souffrez de **problèmes cardiaques**
- si vous souffrez de **problèmes hépatiques**
- si vous souffrez d'un **diabète**
- si vous souffrez d'un **lupus érythémateux** (connu aussi sous le nom de lupus ou LED)
- si vous souffrez d'**hyperaldostéronisme primaire** (une condition liée à une forte production de l'hormone aldostérone, qui provoque une rétention du sodium et par conséquent une augmentation de la pression artérielle).

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est déconseillé en début de grossesse, et ne doit pas être pris si vous êtes à plus de 3 mois de grossesse, car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est utilisé au cours de cette période (voir la rubrique grossesse).

Vous devrez également prévenir votre médecin:

- si vous suivez un **régime hyposodé (peu riche en sel)**
- si vous avez des signes, tels que **soif anormale, bouche sèche, faiblesse générale, somnolence, douleurs musculaires ou crampes, nausées, vomissements ou battements du coeur anormalement rapides** qui pourraient indiquer un effet excessif de l'hydrochlorothiazide (contenu dans Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- si vous ressentez une **sensibilité accrue de votre peau au soleil** avec apparition de coup de soleil plus rapidement que la normale (symptômes tels que rougeur, démangeaison, gonflement, cloque)
- si vous devez **subir une opération** (intervention chirurgicale) ou **une anesthésie**

L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors du contrôle antidopage.

Utilisation d'autres médicaments:

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les médicaments diurétiques tels que l'hydrochlorothiazide contenu dans Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS peuvent avoir un effet sur d'autres médicaments. Les médicaments contenant du lithium ne doivent pas être pris avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sans la surveillance de votre médecin.

Vous pouvez être amené à effectuer des contrôles sanguins si vous prenez

- une supplémentation en potassium,
- des sels de régime à base de potassium,
- des médicaments d'épargne potassique, d'autres diurétiques,
- certains laxatifs,
- des médicaments pour le traitement de la crise de goutte,
- de la vitamine D en supplément thérapeutique,
- des médicaments pour contrôler votre rythme cardiaque
- des médicaments pour traiter le diabète (médicaments oraux ou insuline).

Il est également important de dire à votre médecin si vous prenez d'autres antihypertenseurs, des stéroïdes, des anticancéreux, des médicaments contre la douleur ou des médicaments antiarthritiques.

Aliments et boissons

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS peut être pris au cours ou en dehors des repas.

En raison de la présence d'hydrochlorothiazide dans Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, si vous buvez de l'alcool alors que vous êtes sous traitement avec ce médicament, vous pouvez ressentir une sensation accrue de vertige lorsque vous vous levez, en particulier quand vous vous levez d'une position assise.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous êtes (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS avant que vous ne soyez enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte et vous conseillera de prendre un autre médicament à la place de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte de plus de 3 mois car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est pris à partir du troisième mois de la grossesse.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point d'allaiter. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est déconseillé chez les femmes qui allaitent, votre médecin choisira un autre traitement si vous souhaitez allaiter, en particulier si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de l'irbésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est peu probable que Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS affecte votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, des vertiges et de la fatigue peuvent survenir occasionnellement lors du traitement de l'hypertension artérielle. Si tel est votre cas, vous devez le signaler à votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS contient du lactose. Si votre docteur vous a déjà dit que vous présentiez une intolérance à certains sucres (par exemple le lactose), vous devez contacter votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie

La posologie habituelle de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est de un comprimé par jour. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sera habituellement prescrit par votre médecin si votre précédent traitement n'a pas permis une réduction suffisante de votre pression artérielle. Votre médecin vous indiquera comment passer de votre précédent traitement à Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Mode d'administration

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se prend par **voie orale**. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide (par exemple, un verre d'eau). Vous pouvez prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS au cours ou en dehors des repas. Vous devez essayer de prendre votre dose quotidienne approximativement à la même heure chaque jour. Il est important que vous continuiez à prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sauf si votre médecin vous demande le contraire.

L'effet maximal de la baisse de pression artérielle est obtenu en 6 à 8 semaines après le début du traitement.

Si vous avez pris plus de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement un trop grand nombre de comprimés, prévenez immédiatement votre médecin.

Les enfants ne doivent pas prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans. Si un enfant avale des comprimés, prévenez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Si par inadvertance vous oubliez un jour de prendre votre médicament, prenez la dose suivante comme d'habitude. Ne prenez pas une dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains effets peuvent être sérieux et nécessiter une surveillance médicale.

De rares cas d'allergie cutanée (éruption, urticaire), ainsi que des gonflements localisés de la face, des lèvres et/ou de la langue ont été rapportés chez des patients prenant de l'irbesartan. Si vous développez l'un de ces effets ou si vous êtes essoufflé, arrêtez de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS et prévenez immédiatement votre médecin.

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques chez les patients traités avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ont été:

Effets indésirables fréquents (affecte de 1 à 10 patients sur 100)

- nausées/vomissements
- besoin anormal d'uriner
- fatigue
- vertiges (y compris en se levant d'une position couchée ou assise)
- tests sanguins pouvant montrer une augmentation des taux de l'enzyme qui traduit l'état de la fonction musculaire et cardiaque (créatine kinase) ou une augmentation du taux de substances qui traduisent de l'activité de la fonction du rein (taux d'azote uréique, créatinine).

Si vous êtes gêné par l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Effets indésirables peu fréquents (affecte 1 à 10 patients sur 1000)

- diarrhée
- pression artérielle basse
- faiblesse
- accélération des battements cardiaques
- bouffées de chaleur
- œdème
- dysfonctionnement sexuel (problèmes de performance sexuelle)
- tests sanguins pouvant révéler une diminution des taux de potassium et de sodium dans votre sang.

Si vous êtes gêné par l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS .

La fréquence de ces effets est indéterminée. Ces effets indésirables sont: maux de tête, bourdonnements d'oreilles, toux, altération du goût, indigestion, douleurs articulaires et musculaires,

anomalie de la fonction hépatique et altération de la fonction rénale, augmentation du taux de potassium dans votre sang et des réactions allergiques cutanées telles qu'éruption, urticaire, gonflement de la face, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge.

Comme avec toute association de deux principes actifs, les effets indésirables associés à chacun d'eux ne peuvent être exclus.

Effets indésirables associés à l'irbésartan seul :

En plus des effets indésirables listés ci-dessus, des douleurs à la poitrine ont également été rapportées.

Effets indésirables associés à l'hydrochlorothiazide seul :

Perte d'appétit; aigreur et crampes d'estomac; constipation; jaunisse (caractérisée par un jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux); inflammation du pancréas caractérisée par une douleur importante haute de l'estomac souvent associée à des nausées ou des vomissements; troubles du sommeil; dépression; vision trouble; déficit en globules blancs, qui peut résulter en des infections fréquentes, à de la fièvre; diminution du nombre de plaquettes (un composant sanguin essentiel pour permettre la coagulation du sang); diminution du nombre de globules rouges (anémie) caractérisée par une fatigue, des maux de têtes, un essoufflement pendant l'effort, des vertiges, une pâleur; maladie des reins; problèmes aux poumons incluant la pneumonie ou à une accumulation de liquide dans les poumons; augmentation de la sensibilité de la peau au soleil; inflammation des vaisseaux sanguins; maladie de la peau caractérisée par une desquamation de la peau sur tout le corps; lupus érythémateux cutané, caractérisé par une éruption pouvant apparaître sur la face, le cou et le cuir chevelu; réactions allergiques; faiblesse et spasticité des muscles; altération du pouls; diminution de la pression artérielle après changement de position du corps; gonflement des glandes salivaires; taux élevé de sucre dans le sang; présence de sucre dans les urines; augmentation de certains lipides sanguins, taux élevé d'acide urique sanguin qui peut provoquer de la goutte.

Il est connu que les effets indésirables, liés à l'hydrochlorothiazide, peuvent augmenter avec des doses plus élevées d'hydrochlorothiazide.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS après la date de péremption mentionnée sur la boîte ou sur la plaquette thermoformée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Les substances actives sont l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg contient 300 mg d'irbésartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

- Les autres composants sont cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, silice colloïdale hydratée, amidon de maïs pré-gélatinisé, oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune (E172).

A quoi ressemble Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg sont pêches, biconvexes, de forme ovale, avec un coeur gravé d'un côté et le numéro 2776 gravé sur l'autre côté.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimés sont fournis en conditionnements de 14, 28, 56 ou 98 comprimés présentés en plaquettes thermoformées. Des conditionnements de 56 x 1 comprimé présentés en plaquettes thermoformées unitaires sont également disponibles pour les hôpitaux.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Royaume Uni

Fabricant

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - France

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Royaume Uni

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Hongrie

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - France

Ce médicament n'est plus autorisé

Pour toute information complémentaire sur ce produit, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
irbésartan/hydrochlorothiazide

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables s'aggrave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Comment prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est une association de deux substances actives, l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide.

L'irbésartan appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II. L'angiotensine-II est une substance formée par l'organisme qui se lie aux récepteurs des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne leur constriction. Il en résulte une élévation de la pression artérielle. L'irbésartan empêche la liaison de l'angiotensine-II à ces récepteurs et provoque ainsi un effet relaxant au niveau des vaisseaux sanguins et une baisse de la pression artérielle.

L'hydrochlorothiazide fait partie d'un groupe de médicaments (appelés diurétiques thiazidiques) qui favorisent l'élimination d'urine, diminuant de cette manière la pression artérielle.

Les deux principes actifs de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS permettent ensemble de diminuer la pression artérielle de manière plus importante que s'ils avaient été pris seuls.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement par l'irbésartan seul ou l'hydrochlorothiazide seul ne contrôle pas de façon adéquate votre pression artérielle.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

N'utilisez jamais Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'irbésartan, ou à l'un des autres composants contenus dans <(TRADENAME)>
- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre médicament dérivé des sulfonamides
- si vous êtes **enceinte de plus de 3 mois** (il est également préférable d'éviter de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS en début de grossesse – voir la rubrique grossesse)
- si vous avez des **problèmes hépatiques** ou **rénaux graves**
- si vous avez des **difficultés pour uriner**
- si votre médecin constate la **persistance de taux élevés de calcium** ou de **taux faibles de potassium** dans votre sang.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne doit pas être donné aux enfants et aux adolescents (de moins de 18 ans).

Faites attention avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Prévenez votre médecin si une des situations suivantes se présentent:

- si vous souffrez de **vomissements ou de diarrhées importantes**
- si vous souffrez de **problèmes rénaux**, ou si vous avez une greffe de rein
- si vous souffrez de **problèmes cardiaques**
- si vous souffrez de **problèmes hépatiques**
- si vous souffrez d'un **diabète**
- si vous souffrez d'un **lupus érythémateux** (connu aussi sous le nom de lupus ou LED)
- si vous souffrez d'**hyperaldostéronisme primaire** (une condition liée à une forte production de l'hormone aldostérone, qui provoque une rétention du sodium et par conséquent une augmentation de la pression artérielle).

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est déconseillé en début de grossesse, et ne doit pas être pris si vous êtes à plus de 3 mois de grossesse, car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est utilisé au cours de cette période (voir la rubrique grossesse).

Vous devrez également prévenir votre médecin:

- si vous suivez un **régime hyposodé (peu riche en sel)**
- si vous avez des signes, tels que **soif anormale, bouche sèche, faiblesse générale, somnolence, douleurs musculaires ou crampes, nausées, vomissements ou battements du cœur anormalement rapides** qui pourraient indiquer un effet excessif de l'hydrochlorothiazide (contenu dans Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- si vous ressentez une **sensibilité accrue de votre peau au soleil** avec apparition de coup de soleil plus rapidement que la normale (symptômes tels que rougeur, démangeaison, gonflement, cloque)
- si vous devez **subir une opération** (intervention chirurgicale) ou **une anesthésie**

L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors du contrôle antidopage.

Utilisation d'autres médicaments:

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les médicaments diurétiques tels que l'hydrochlorothiazide contenu dans Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS peuvent avoir un effet sur d'autres médicaments. Les médicaments contenant du lithium ne doivent pas être pris avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sans la surveillance de votre médecin.

Vous pouvez être amené à effectuer des contrôles sanguins si vous prenez

- une supplémentation en potassium,
- des sels de régime à base de potassium,
- des médicaments d'épargne potassique, d'autres diurétiques,
- certains laxatifs,
- des médicaments pour le traitement de la crise de goutte,
- de la vitamine D en supplément thérapeutique,
- des médicaments pour contrôler votre rythme cardiaque
- des médicaments pour traiter le diabète (médicaments oraux ou insuline).

Il est également important de dire à votre médecin si vous prenez d'autres antihypertenseurs, des stéroïdes, des anticancéreux, des médicaments contre la douleur ou des médicaments antiarthritiques.

Aliments et boissons

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS peut être pris au cours ou en dehors des repas.

En raison de la présence d'hydrochlorothiazide dans Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, si vous buvez de l'alcool alors que vous êtes sous traitement avec ce médicament, vous pouvez ressentir une sensation accrue de vertige lorsque vous vous levez, en particulier quand vous vous levez d'une position assise.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous êtes (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS avant que vous ne soyez enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte et vous conseillera de prendre un autre médicament à la place de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte de plus de 3 mois car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est pris à partir du troisième mois de la grossesse.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point d'allaiter. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est déconseillé chez les femmes qui allaitent, votre médecin choisira un autre traitement si vous souhaitez allaiter, en particulier si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de l'irbésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est peu probable que Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS affecte votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, des vertiges et de la fatigue peuvent survenir occasionnellement lors du traitement de l'hypertension artérielle. Si tel est votre cas, vous devez le signaler à votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS contient du lactose. Si votre docteur vous a déjà dit que vous présentiez une intolérance à certains sucres (par exemple le lactose), vous devez contacter votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie

La posologie habituelle de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est de un ou deux comprimés par jour. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sera habituellement prescrit par votre médecin si votre précédent traitement n'a pas permis une réduction suffisante de votre pression artérielle. Votre médecin vous indiquera comment passer de votre précédent traitement à Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Mode d'administration

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se prend par **voie orale**. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide (par exemple, un verre d'eau). Vous pouvez prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS au cours ou en dehors des repas. Vous devez essayer de prendre votre dose quotidienne approximativement à la même heure chaque jour. Il est important que vous continuiez à prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sauf si votre médecin vous demande le contraire.

L'effet maximal de la baisse de pression artérielle est obtenu en 6 à 8 semaines après le début du traitement.

Si vous avez pris plus de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement un trop grand nombre de comprimés, prévenez immédiatement votre médecin.

Les enfants ne doivent pas prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans. Si un enfant avale des comprimés, prévenez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Si par inadvertance vous oubliez un jour de prendre votre médicament, prenez la dose suivante comme d'habitude. Ne prenez pas une dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains effets peuvent être sérieux et nécessiter une surveillance médicale.

De rares cas d'allergie cutanée (éruption, urticaire), ainsi que des gonflements localisés de la face, des lèvres et/ou de la langue ont été rapportés chez des patients prenant de l'irbesartan. **Si vous développez l'un de ces effets ou si vous êtes essoufflé, arrêtez de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS et prévenez immédiatement votre médecin.**

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques chez les patients traités avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ont été:

Effets indésirables fréquents (*affecte de 1 à 10 patients sur 100*)

- nausées/vomissements
- besoin anormal d'uriner
- fatigue
- vertiges (y compris en se levant d'une position couchée ou assise)
- tests sanguins pouvant montrer une augmentation des taux de l'enzyme qui traduit l'état de la fonction musculaire et cardiaque (créatine kinase) ou une augmentation du taux de substances qui traduisent de l'activité de la fonction du rein (taux d'azote uréique, créatinine).

Si vous êtes gêné par l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Effets indésirables peu fréquents (*affecte de 1 à 10 patients sur 1000*)

- diarrhée
- pression artérielle basse
- faiblesse
- accélération des battements cardiaques
- bouffées de chaleur
- œdème
- dysfonctionnement sexuel (problèmes de performance sexuelle)
- les tests sanguins peuvent révéler une diminution des taux de potassium et de sodium dans votre sang.

Si vous êtes gêné par l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. La fréquence de ces effets est indéterminée. Ces effets indésirables sont: maux de tête, bourdonnements d'oreilles, toux, altération du goût, indigestion, douleurs articulaires et musculaires, anomalie de la fonction hépatique et altération de la fonction rénale, augmentation du taux de potassium dans votre sang et des réactions allergiques cutanées telles qu'éruption, urticaire, gonflement de la face, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge.

Comme avec toute association de deux principes actifs, les effets indésirables associés à chacun d'eux ne peuvent être exclus.

Effets indésirables associés à l'irbésartan seul

En plus des effets indésirables listés ci-dessus, des douleurs à la poitrine ont également été rapportées.

Effets indésirables associés à l'hydrochlorothiazide seul:

Perte d'appétit; aigreurs et crampes d'estomac; constipation; jaunisse (jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux); inflammation du pancréas caractérisée par une douleur importante haute de l'estomac souvent associée à des nausées ou des vomissements; troubles du sommeil; dépression; vision trouble; déficit en globules blancs, qui peut résulter en des infections fréquentes, à de la fièvre; diminution du nombre de plaquettes (un composant sanguin essentiel pour permettre la coagulation du sang); diminution du nombre de globules rouges (anémie) caractérisée par une fatigue, des maux de têtes, un essoufflement pendant l'effort, des vertiges, une pâleur; maladie des reins; problèmes aux poumons incluant la pneumonie ou à une accumulation de liquide dans les poumons; augmentation de la sensibilité de la peau au soleil; inflammation des vaisseaux sanguins; maladie de la peau caractérisée par une desquamation de la peau sur tout le corps; lupus érythémateux cutané, caractérisé par une éruption pouvant apparaître sur la face, le cou et le cuir chevelu; réactions allergiques; faiblesse et spasticité des muscles; altération du pouls; diminution de la pression artérielle après changement de position du corps; gonflement des glandes salivaires; taux élevé de sucre dans le sang; présence de sucre dans les urines; augmentation de certains lipides sanguins, taux élevé d'acide urique sanguin qui peut provoquer de la goutte.

Il est connu que les effets indésirables, liés à l'hydrochlorothiazide, peuvent augmenter avec des doses plus élevées d'hydrochlorothiazide.

Si l'un des ces effets indésirables devient grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS après la date de péremption mentionnée sur la boîte ou sur la plaquette thermoformée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Les substances actives sont l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé pelliculé de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg contient 150 mg d'irbésartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
- Les autres composants sont lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, dioxyde de silicone, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, macrogol 3000, oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune, cire de carnauba.

A quoi ressemble Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg sont pêche, biconvexes, de forme ovale, avec un coeur gravé d'un côté et le numéro 2875 gravé sur l'autre côté.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 150 mg/12,5 mg comprimés pelliculés sont fournis en conditionnements de 14, 28, 56, 84 ou 98 comprimés pelliculés présentés en plaquettes thermoformées. Des conditionnements de 56 x 1 comprimés pelliculés présentés en plaquettes thermoformées unitaires sont également disponibles pour les hôpitaux.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Royaume Uni

Fabricant

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - France

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Royaume Uni

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Hongrie

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Тел: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Тел: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Тlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Тел: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Тел: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Тlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Тел: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Тηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Тел.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Тел: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Тел: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Тél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Тел: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Тел: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Тел: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Тел: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Тел: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
irbésartan/hydrochlorothiazide

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables s'aggrave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Comment prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est une association de deux substances actives, l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide.

L'irbésartan appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II. L'angiotensine-II est une substance formée par l'organisme qui se lie aux récepteurs des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne leur constriction. Il en résulte une élévation de la pression artérielle. L'irbésartan empêche la liaison de l'angiotensine-II à ces récepteurs et provoque ainsi un effet relaxant au niveau des vaisseaux sanguins et une baisse de la pression artérielle.

L'hydrochlorothiazide fait partie d'un groupe de médicaments (appelés diurétiques thiazidiques) qui favorisent l'élimination d'urine, diminuant de cette manière la pression artérielle.

Les deux principes actifs de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS permettent ensemble de diminuer la pression artérielle de manière plus importante que s'ils avaient été pris seuls.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement par l'irbésartan seul ou l'hydrochlorothiazide seul ne contrôle pas de façon adéquate votre pression artérielle.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

N'utilisez jamais Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'irbésartan, ou à l'un des autres composants contenus dans <(TRADENAME)>
- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre médicament dérivé des sulfonamides
- si vous êtes **enceinte de plus de 3 mois** (il est également préférable d'éviter de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS en début de grossesse – voir la rubrique grossesse)
- si vous avez des **problèmes hépatiques** ou **rénaux graves**
- si vous avez des **difficultés pour uriner**
- si votre médecin constate la **persistance de taux élevés de calcium** ou de **taux faibles de potassium** dans votre sang.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne doit pas être donné aux enfants et aux adolescents (de moins de 18 ans).

Faites attention avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Prévenez votre médecin si une des situations suivantes se présentent:

- si vous souffrez de **vomissements ou de diarrhées importantes**
- si vous souffrez de **problèmes rénaux**, ou si vous avez une greffe de rein
- si vous souffrez de **problèmes cardiaques**
- si vous souffrez de **problèmes hépatiques**
- si vous souffrez d'un **diabète**
- si vous souffrez d'un **lupus érythémateux** (connu aussi sous le nom de lupus ou LED)
- si vous souffrez d'**hyperaldostéronisme primaire** (une condition liée à une forte production de l'hormone aldostérone, qui provoque une rétention du sodium et par conséquent une augmentation de la pression artérielle).

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est déconseillé en début de grossesse, et ne doit pas être pris si vous êtes à plus de 3 mois de grossesse, car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est utilisé au cours de cette période (voir la rubrique grossesse).

Vous devrez également prévenir votre médecin:

- si vous suivez un **régime hyposodé (peu riche en sel)**
- si vous avez des signes, tels que **soif anormale, bouche sèche, faiblesse générale, somnolence, douleurs musculaires ou crampes, nausées, vomissements ou battements du cœur anormalement rapides** qui pourraient indiquer un effet excessif de l'hydrochlorothiazide (contenu dans Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- si vous ressentez une **sensibilité accrue de votre peau au soleil** avec apparition de coup de soleil plus rapidement que la normale (symptômes tels que rougeur, démangeaison, gonflement, cloque)
- si vous devez **subir une opération** (intervention chirurgicale) ou **une anesthésie**

L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors du contrôle antidopage.

Utilisation d'autres médicaments:

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les médicaments diurétiques tels que l'hydrochlorothiazide contenu dans Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS peuvent avoir un effet sur d'autres médicaments. Les médicaments contenant du lithium ne doivent pas être pris avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sans la surveillance de votre médecin.

Vous pouvez être amené à effectuer des contrôles sanguins si vous prenez

- une supplémentation en potassium,
- des sels de régime à base de potassium,
- des médicaments d'épargne potassique, d'autres diurétiques,
- certains laxatifs,
- des médicaments pour le traitement de la crise de goutte,
- de la vitamine D en supplément thérapeutique,
- des médicaments pour contrôler votre rythme cardiaque
- des médicaments pour traiter le diabète (médicaments oraux ou insuline).

Il est également important de dire à votre médecin si vous prenez d'autres antihypertenseurs, des stéroïdes, des anticancéreux, des médicaments contre la douleur ou des médicaments antiarthritiques.

Aliments et boissons

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS peut être pris au cours ou en dehors des repas.

En raison de la présence d'hydrochlorothiazide dans Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, si vous buvez de l'alcool alors que vous êtes sous traitement avec ce médicament, vous pouvez ressentir une sensation accrue de vertige lorsque vous vous levez, en particulier quand vous vous levez d'une position assise.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous êtes (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS avant que vous ne soyez enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte et vous conseillera de prendre un autre médicament à la place de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte de plus de 3 mois car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est pris à partir du troisième mois de la grossesse.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point d'allaiter. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est déconseillé chez les femmes qui allaitent, votre médecin choisira un autre traitement si vous souhaitez allaiter, en particulier si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de l'irbésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est peu probable que Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS affecte votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, des vertiges et de la fatigue peuvent survenir occasionnellement lors du traitement de l'hypertension artérielle. Si tel est votre cas, vous devez le signaler à votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS contient du lactose. Si votre docteur vous a déjà dit que vous présentiez une intolérance à certains sucres (par exemple le lactose), vous devez contacter votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie

La posologie habituelle de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est de un comprimé par jour. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sera habituellement prescrit par votre médecin si votre précédent traitement n'a pas permis une réduction suffisante de votre pression artérielle. Votre médecin vous indiquera comment passer de votre précédent traitement à Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Mode d'administration

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se prend par **voie orale**. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide (par exemple, un verre d'eau). Vous pouvez prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS au cours ou en dehors des repas. Vous devez essayer de prendre votre dose quotidienne approximativement à la même heure chaque jour. Il est important que vous continuiez à prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sauf si votre médecin vous demande le contraire.

L'effet maximal de la baisse de pression artérielle est obtenu en 6 à 8 semaines après le début du traitement.

Si vous avez pris plus de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement un trop grand nombre de comprimés, prévenez immédiatement votre médecin.

Les enfants ne doivent pas prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans. Si un enfant avale des comprimés, prévenez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Si par inadvertance vous oubliez un jour de prendre votre médicament, prenez la dose suivante comme d'habitude. Ne prenez pas une dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains effets peuvent être sérieux et nécessiter une surveillance médicale.

De rares cas d'allergie cutanée (éruption, urticaire), ainsi que des gonflements localisés de la face, des lèvres et/ou de la langue ont été rapportés chez des patients prenant de l'irbesartan. **Si vous développez l'un de ces effets ou si vous êtes essoufflé, arrêtez de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS et prévenez immédiatement votre médecin.**

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques chez les patients traités avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ont été:

Effets indésirables fréquents (*affecte de 1 à 10 patients sur 100*)

- nausées/vomissements
- besoin anormal d'uriner
- fatigue
- vertiges (y compris en se levant d'une position couchée ou assise)
- tests sanguins pouvant montrer une augmentation des taux de l'enzyme qui traduit l'état de la fonction musculaire et cardiaque (créatine kinase) ou une augmentation du taux de substances qui traduisent de l'activité de la fonction du rein (taux d'azote uréique, créatinine).

Si vous êtes gêné par l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Effets indésirables peu fréquents (*affecte de 1 à 10 patients sur 1000*)

- diarrhée
- pression artérielle basse
- faiblesse
- accélération des battements cardiaques
- bouffées de chaleur
- œdème
- dysfonctionnement sexuel (problèmes de performance sexuelle)
- les tests sanguins peuvent révéler une diminution des taux de potassium et de sodium dans votre sang.

Si vous êtes gêné par l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. La fréquence de ces effets est indéterminée. Ces effets indésirables sont: maux de tête, bourdonnements d'oreilles, toux, altération du goût, indigestion, douleurs articulaires et musculaires, anomalie de la fonction hépatique et altération de la fonction rénale, augmentation du taux de potassium dans votre sang et des réactions allergiques cutanées telles qu'éruption, urticaire, gonflement de la face, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge.

Comme avec toute association de deux principes actifs, les effets indésirables associés à chacun d'eux ne peuvent être exclus.

Effets indésirables associés à l'irbésartan seul

En plus des effets indésirables listés ci-dessus, des douleurs à la poitrine ont également été rapportées.

Effets indésirables associés à l'hydrochlorothiazide seul:

Perte d'appétit; aigreurs et crampes d'estomac; constipation; jaunisse (jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux); inflammation du pancréas caractérisée par une douleur importante haute de l'estomac souvent associée à des nausées ou des vomissements; troubles du sommeil; dépression; vision trouble; déficit en globules blancs, qui peut résulter en des infections fréquentes, à de la fièvre; diminution du nombre de plaquettes (un composant sanguin essentiel pour permettre la coagulation du sang); diminution du nombre de globules rouges (anémie) caractérisée par une fatigue, des maux de têtes, un essoufflement pendant l'effort, des vertiges, une pâleur; maladie des reins; problèmes aux poumons incluant la pneumonie ou à une accumulation de liquide dans les poumons; augmentation de la sensibilité de la peau au soleil; inflammation des vaisseaux sanguins; maladie de la peau caractérisée par une desquamation de la peau sur tout le corps; lupus érythémateux cutané, caractérisé par une éruption pouvant apparaître sur la face, le cou et le cuir chevelu; réactions allergiques; faiblesse et spasticité des muscles; altération du pouls; diminution de la pression artérielle après changement de position du corps; gonflement des glandes salivaires; taux élevé de sucre dans le sang; présence de sucre dans les urines; augmentation de certains lipides sanguins, taux élevé d'acide urique sanguin qui peut provoquer de la goutte.

Il est connu que les effets indésirables, liés à l'hydrochlorothiazide, peuvent augmenter avec des doses plus élevées d'hydrochlorothiazide.

Si l'un des ces effets indésirables devient grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS après la date de péremption mentionnée sur la boîte ou sur la plaquette thermoformée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Les substances actives sont l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé pelliculé de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg contient 300 mg d'irbésartan et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.
- Les autres composants sont lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, dioxyde de silicone, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, macrogol 3000, oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune, cire de carnauba.

A quoi ressemble Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg sont pêche, biconvexes, de forme ovale, avec un coeur gravé d'un côté et le numéro 2876 gravé sur l'autre côté.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés sont fournis en conditionnements de 14, 28, 56, 84 ou 98 comprimés pelliculés présentés en plaquettes thermoformées. Des conditionnements de 56 x 1 comprimés pelliculés présentés en plaquettes thermoformées unitaires sont également disponibles pour les hôpitaux.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Royaume Uni

Fabricant

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - France

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Royaume Uni

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Hongrie

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE: INFORMATION DE L'UTILISATEUR
Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg comprimés pelliculés
irbésartan/hydrochlorothiazide

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables s'aggrave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
3. Comment prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est une association de deux substances actives, l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide.

L'irbésartan appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II. L'angiotensine-II est une substance formée par l'organisme qui se lie aux récepteurs des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne leur constriction. Il en résulte une élévation de la pression artérielle. L'irbésartan empêche la liaison de l'angiotensine-II à ces récepteurs et provoque ainsi un effet relaxant au niveau des vaisseaux sanguins et une baisse de la pression artérielle.

L'hydrochlorothiazide fait partie d'un groupe de médicaments (appelés diurétiques thiazidiques) qui favorisent l'élimination d'urine, diminuant de cette manière la pression artérielle.

Les deux principes actifs de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS permettent ensemble de diminuer la pression artérielle de manière plus importante que s'ils avaient été pris seuls.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement par l'irbésartan seul ou l'hydrochlorothiazide seul ne contrôle pas de façon adéquate votre pression artérielle.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

N'utilisez jamais Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'irbésartan, ou à l'un des autres composants contenus dans <(TRADENAME)>
- si vous êtes **allergique** (hypersensible) à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre médicament dérivé des sulfonamides
- si vous êtes **enceinte de plus de 3 mois** (il est également préférable d'éviter de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS en début de grossesse – voir la rubrique grossesse)
- si vous avez des **problèmes hépatiques** ou **rénaux graves**
- si vous avez des **difficultés pour uriner**
- si votre médecin constate la **persistance de taux élevés de calcium** ou de **taux faibles de potassium** dans votre sang.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne doit pas être donné aux enfants et aux adolescents (de moins de 18 ans).

Faites attention avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Prévenez votre médecin si une des situations suivantes se présentent:

- si vous souffrez de **vomissements ou de diarrhées importantes**
- si vous souffrez de **problèmes rénaux**, ou si vous avez une greffe de rein
- si vous souffrez de **problèmes cardiaques**
- si vous souffrez de **problèmes hépatiques**
- si vous souffrez d'un **diabète**
- si vous souffrez d'un **lupus érythémateux** (connu aussi sous le nom de lupus ou LED)
- si vous souffrez d'**hyperaldostéronisme primaire** (une condition liée à une forte production de l'hormone aldostérone, qui provoque une rétention du sodium et par conséquent une augmentation de la pression artérielle).

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est déconseillé en début de grossesse, et ne doit pas être pris si vous êtes à plus de 3 mois de grossesse, car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est utilisé au cours de cette période (voir la rubrique grossesse).

Vous devrez également prévenir votre médecin:

- si vous suivez un **régime hyposodé (peu riche en sel)**
- si vous avez des signes, tels que **soif anormale, bouche sèche, faiblesse générale, somnolence, douleurs musculaires ou crampes, nausées, vomissements ou battements du cœur anormalement rapides** qui pourraient indiquer un effet excessif de l'hydrochlorothiazide (contenu dans Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS)
- si vous ressentez une **sensibilité accrue de votre peau au soleil** avec apparition de coup de soleil plus rapidement que la normale (symptômes tels que rougeur, démangeaison, gonflement, cloque)
- si vous devez **subir une opération** (intervention chirurgicale) ou **une anesthésie**

L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors du contrôle antidopage.

Utilisation d'autres médicaments:

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les médicaments diurétiques tels que l'hydrochlorothiazide contenu dans Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS peuvent avoir un effet sur d'autres médicaments. Les médicaments contenant du lithium ne doivent pas être pris avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sans la surveillance de votre médecin.

Vous pouvez être amené à effectuer des contrôles sanguins si vous prenez

- une supplémentation en potassium,
- des sels de régime à base de potassium,
- des médicaments d'épargne potassique, d'autres diurétiques,
- certains laxatifs,
- des médicaments pour le traitement de la crise de goutte,
- de la vitamine D en supplément thérapeutique,
- des médicaments pour contrôler votre rythme cardiaque
- des médicaments pour traiter le diabète (médicaments oraux ou insuline).

Il est également important de dire à votre médecin si vous prenez d'autres antihypertenseurs, des stéroïdes, des anticancéreux, des médicaments contre la douleur ou des médicaments antiarthritiques.

Aliments et boissons

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS peut être pris au cours ou en dehors des repas.

En raison de la présence d'hydrochlorothiazide dans Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, si vous buvez de l'alcool alors que vous êtes sous traitement avec ce médicament, vous pouvez ressentir une sensation accrue de vertige lorsque vous vous levez, en particulier quand vous vous levez d'une position assise.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous êtes (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS avant que vous ne soyez enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte et vous conseillera de prendre un autre médicament à la place de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte de plus de 3 mois car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est pris à partir du troisième mois de la grossesse.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point d'allaiter. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est déconseillé chez les femmes qui allaitent, votre médecin choisira un autre traitement si vous souhaitez allaiter, en particulier si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de l'irbésartan sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est peu probable que Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS affecte votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, des vertiges et de la fatigue peuvent survenir occasionnellement lors du traitement de l'hypertension artérielle. Si tel est votre cas, vous devez le signaler à votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS contient du lactose. Si votre docteur vous a déjà dit que vous présentiez une intolérance à certains sucres (par exemple le lactose), vous devez contacter votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Posologie

La posologie habituelle de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS est de un comprimé par jour. Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sera habituellement prescrit par votre médecin si votre précédent traitement n'a pas permis une réduction suffisante de votre pression artérielle. Votre médecin vous indiquera comment passer de votre précédent traitement à Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS.

Mode d'administration

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS se prend par **voie orale**. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide (par exemple, un verre d'eau). Vous pouvez prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS au cours ou en dehors des repas. Vous devez essayer de prendre votre dose quotidienne approximativement à la même heure chaque jour. Il est important que vous continuiez à prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS sauf si votre médecin vous demande le contraire.

L'effet maximal de la baisse de pression artérielle est obtenu en 6 à 8 semaines après le début du traitement.

Si vous avez pris plus de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement un trop grand nombre de comprimés, prévenez immédiatement votre médecin.

Les enfants ne doivent pas prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS:

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans. Si un enfant avale des comprimés, prévenez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

Si par inadvertance vous oubliez un jour de prendre votre médicament, prenez la dose suivante comme d'habitude. Ne prenez pas une dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains effets peuvent être sérieux et nécessiter une surveillance médicale.

De rares cas d'allergie cutanée (éruption, urticaire), ainsi que des gonflements localisés de la face, des lèvres et/ou de la langue ont été rapportés chez des patients prenant de l'irbesartan. **Si vous développez l'un de ces effets ou si vous êtes essoufflé, arrêtez de prendre Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS et prévenez immédiatement votre médecin.**

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques chez les patients traités avec Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS ont été:

Effets indésirables fréquents (*affecte de 1 à 10 patients sur 100*)

- nausées/vomissements
- besoin anormal d'uriner
- fatigue
- vertiges (y compris en se levant d'une position couchée ou assise)
- tests sanguins pouvant montrer une augmentation des taux de l'enzyme qui traduit l'état de la fonction musculaire et cardiaque (créatine kinase) ou une augmentation du taux de substances qui traduisent de l'activité de la fonction du rein (taux d'azote uréique, créatinine).

Si vous êtes gêné par l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Effets indésirables peu fréquents (*affecte de 1 à 10 patients sur 1000*)

- diarrhée
- pression artérielle basse
- faiblesse
- accélération des battements cardiaques
- bouffées de chaleur
- œdème
- dysfonctionnement sexuel (problèmes de performance sexuelle)
- les tests sanguins peuvent révéler une diminution des taux de potassium et de sodium dans votre sang.

Si vous êtes gêné par l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. La fréquence de ces effets est indéterminée. Ces effets indésirables sont: maux de tête, bourdonnements d'oreilles, toux, altération du goût, indigestion, douleurs articulaires et musculaires, anomalie de la fonction hépatique et altération de la fonction rénale, augmentation du taux de potassium dans votre sang et des réactions allergiques cutanées telles qu'éruption, urticaire, gonflement de la face, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge.

Comme avec toute association de deux principes actifs, les effets indésirables associés à chacun d'eux ne peuvent être exclus.

Effets indésirables associés à l'irbésartan seul

En plus des effets indésirables listés ci-dessus, des douleurs à la poitrine ont également été rapportées.

Effets indésirables associés à l'hydrochlorothiazide seul:

Perte d'appétit; aigreurs et crampes d'estomac; constipation; jaunisse (jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux); inflammation du pancréas caractérisée par une douleur importante haute de l'estomac souvent associée à des nausées ou des vomissements; troubles du sommeil; dépression; vision trouble; déficit en globules blancs, qui peut résulter en des infections fréquentes, à de la fièvre; diminution du nombre de plaquettes (un composant sanguin essentiel pour permettre la coagulation du sang); diminution du nombre de globules rouges (anémie) caractérisée par une fatigue, des maux de têtes, un essoufflement pendant l'effort, des vertiges, une pâleur; maladie des reins; problèmes aux poumons incluant la pneumonie ou à une accumulation de liquide dans les poumons; augmentation de la sensibilité de la peau au soleil; inflammation des vaisseaux sanguins; maladie de la peau caractérisée par une desquamation de la peau sur tout le corps; lupus érythémateux cutané, caractérisé par une éruption pouvant apparaître sur la face, le cou et le cuir chevelu; réactions allergiques; faiblesse et spasticité des muscles; altération du pouls; diminution de la pression artérielle après changement de position du corps; gonflement des glandes salivaires; taux élevé de sucre dans le sang; présence de sucre dans les urines; augmentation de certains lipides sanguins, taux élevé d'acide urique sanguin qui peut provoquer de la goutte.

Il est connu que les effets indésirables, liés à l'hydrochlorothiazide, peuvent augmenter avec des doses plus élevées d'hydrochlorothiazide.

Si l'un des ces effets indésirables devient grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER IRBESARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE BMS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS après la date de péremption mentionnée sur la boîte ou sur la plaquette thermoformée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS

- Les substances actives sont l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé pelliculé de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg contient 300 mg d'irbésartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide.
- Les autres composants sont lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, dioxyde de silicone, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, macrogol 3350, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et oxyde de fer noir, amidon pré-gélatinisé, cire de carnauba.

A quoi ressemble Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg sont Rose, biconvexes, de forme ovale, avec un coeur gravé d'un côté et le numéro 2788 gravé sur l'autre côté.

Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS 300 mg/25 mg comprimés pelliculés sont fournis en conditionnements de 14, 28, 56, 84 ou 98 comprimés pelliculés présentés en plaquettes thermoformées. Des conditionnements de 56 x 1 comprimés pelliculés présentés en plaquettes thermoformées unitaires sont également disponibles pour les hôpitaux.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Royaume Uni

Fabricant

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - France

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Royaume Uni

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Hongrie

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel
37100 Tours - France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 6827 400

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé