|  |  |
| --- | --- |
|   |  **IRBESARTAN + HYDROCHLOROTHIAZIDE CONTRE-INDICATIONS**   |

 Hypersensibilité aux principes actifs, à l'un des excipients (voir rubrique [Excipients](#compo)) 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 [Mises en garde et précautions d'emploi](#mises) et [Fertilité/grossesse/allaitement](#gross)).

 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: Irbésartan/Hydrochlorothiazide 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 Irbésartan Hydrochlorothiazide.

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 Irbésartan/Hydrochlorothiazide, on devrait s'attendre à un effet similaire.

Insuffisance rénale et transplantation rénale : quand Irbésartan/Hydrochlorothiazide 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 Irbésartan/Hydrochlorothiazide chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente. Irbésartan/Hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique [Contre-indications](#contr)). 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 Irbésartan/Hydrochlorothiazide chez les patients insuffisants hépatiques.

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

Hyperaldostéronisme primaire : les patients avec hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine. En conséquence, l'utilisation d'Irbésartan/Hydrochlorothiazide 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 hypoglycémiants 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 Irbésartan/Hydrochlorothiazide, 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 d'Irbésartan/Hydrochlorothiazide, 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 Irbésartan/Hydrochlorothiazide (voir rubrique [Interactions](#inter)).

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

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

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

Lithium : l'association du lithium et d'Irbésartan/Hydrochlorothiazide est déconseillée (voir rubrique [Interactions](#inter)).

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 [Effets indésirables](#effet)). 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 Irbésartan/Hydrochlorothiazide 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 [Contre-indications](#contr) et [Fertilité/grossesse/allaitement](#gross)).

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

Autres antihypertenseurs : l'effet antihypertenseur d'Irbésartan/Hydrochlorothiazide 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 [Mises en garde et précautions d'emploi](#mises)).

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 Irbésartan/Hydrochlorothiazide. Par conséquent, l'association de lithium et d'Irbésartan/Hydrochlorothiazide est déconseillée (voir rubrique [Mises en garde et précautions d'emploi](#mises)). Si cette association se révèle nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

Médicaments modifiant la kaliémie : la déplétion potassique due à l'hydrochlorothiazide est atténuée par l'effet épargneur de potassium de l'irbésartan. Cependant, on peut s'attendre à ce que cet effet de l'hydrochlorothiazide sur la kaliémie soit potentialisé par d'autres médicaments qui induisent une perte potassique ou une hypokaliémie (tels que les diurétiques hypokaliémiants, les laxatifs, l'amphotéricine B, le carbenoxolone, la pénicilline G sodique). A l'inverse, en se fondant sur l'expérience acquise avec les autres médicaments intervenant sur le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante d'Irbésartan/ Hydrochlorothiazide 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 [Mises en garde et précautions d'emploi](#mises)).

Médicaments dont l'effet est influencé par des perturbations de la kaliémie : un dosage régulier de la kaliémie est recommandé lorsqu'Irbésartan/Hydrochlorothiazide 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 [Mises en garde et précautions d'emploi](#mises));

*Résines : colestyramine et colestipol* : l'absorption de l'hydrochlorothiazide est altérée en présence de résines échangeuses d'anions. Irbésartan/Hydrochlorothiazide doit être pris au moins une heure avant ou quatre heures après ces médicaments;

*Corticostéroïdes, ACTH :* une déplétion électrolytique, et en particulier, une hypokaliémie, peut être aggravée;

*Digitaliques :* l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les thiazidiques favorise l'apparition de troubles du rythme cardiaque induits par les digitaliques (voir rubrique [Mises en garde et précautions d'emploi](#mises));

*Anti-inflammatoires non stéroïdiens :* l'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien peut réduire les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques chez certains patients;

*Amines vasopressives (par exemple noradrénaline) :* l'effet des amines vasopressives peut être atténué, mais pas suffisamment pour en exclure l'usage;

*Myorelaxants non-dépolarisants (par exemple tubocurarine) :* l'effet des myorelaxants non-dépolarisants peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide;

*Médicaments hypo-uricémiants :* une adaptation de la posologie des médicaments hypo-uricémiants peut s'avérer nécessaire puisque l'hydrochlorothiazide peut élever le taux d'acide urique sérique. Une augmentation du dosage de probénécide ou de sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol;

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

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

*Autres interactions :* l'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide peut être augmenté par les thiazidiques. Les agents anticholinergiques (tels que l'atropine, le 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, méthotrexate) 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 [Mises en garde et précautions d'emploi](#mises)).

L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques [Contre-indications](#contr) et [Mises en garde et précautions d'emploi](#mises)).

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 entrainer 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 [Sécurité préclinique](#secur)).

En cas d'exposition aux ARAII à partir du 2ème trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques [Contre-indications](#contr) et [Mises en garde et précautions d'emploi](#mises)).

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. Irbésartan/ Hydrochlorothiazide 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 d'Irbésartan/Hydrochlorothiazide au cours de l'allaitement, Irbésartan/Hydrochlorothiazide 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 :

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Investigations:  | Fréquents :  | augmentation des taux sanguins de l'azote uréique, créatinine et créatine kinase  |
| Peu fréquents :  | baisses du potassium et du sodium plasmatiques  |
| Affections cardiaques :  | Peu fréquents :  | syncope, hypotension, tachycardie, oedème  |
| Affections du système nerveux :  | Fréquents :  | vertiges  |
| Peu fréquents :  | vertiges orthostatiques  |
| Fréquence indéterminée :  | céphalées  |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe :  | Fréquence indéterminée :  | acouphènes  |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :  | Fréquence indéterminée :  | toux  |
| Affections gastrointestinales :  | Fréquents :  | nausées/vomissements  |
| Peu fréquents :  | diarrhée  |
| Fréquence indéterminée :  | dyspepsie, dysgeusie  |
| Affections du rein et des voies urinaires :  | Fréquents:  | miction anormale  |
| Fréquence indéterminée :  | altération de la fonction rénale incluant des cas isolés d'insuffisance rénale chez des patients à risque (voir rubrique [Mises en garde et précautions d'emploi](#mises))  |
| Affections musculosquelettiques et systémiques :  | Peu fréquents :  | oedème des extremités  |
| Fréquence indéterminée :  | arthralgies, myalgies  |
| Affections du métabolisme et de la nutrition :  | Fréquence indéterminée :  | hyperkaliémie  |
| Affections vasculaires :  | Peu fréquents :  | bouffées vasomotrices  |
| Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :  | Fréquents :  | fatigue  |
| Affections du système immunitaire :  | Fréquence indéterminée :  | cas de réactions d'hypersensibilité, tels que angio-oedème, rash, urticaire  |
| Affections hépatobiliaires :  | Peu fréquent : Fréquence indéterminée :  | ictères hépatites, anomalie de la fonction hépatique  |
| Affections des organes de la reproduction et du sein :  | 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 'Irbésartan/Hydrochlorothiazide. Les tableaux 2 et 3 ci-dessous décrivent les évènements indésirables rapportés avec les composants individuels d'Irbésartan/Hydrochlorothiazide.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Investigations:  | Fréquence indéterminée :  | déséquilibre électrolytique (dont hypokaliémie et hyponatrémie, voir rubrique 4.4), hyperuricémie, glycosurie, hyperglycémie, augmentation du cholestérol et des triglycérides  |
| Affections cardiaques :  | Fréquence indéterminée :  | arythmies  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique :  | Fréquence indéterminée :  | anémie aplasique, insuffisance médullaire, neutropénie/agranulocytose, anémiehémolytique, leucopénie, thrombopénie.  |
| Affections du système nerveux :  | Fréquence indéterminée :  | vertiges, paresthésie, sensation de tête vide, agitation  |
| Affections oculaires :  | Fréquence indéterminée :  | trouble transitoire de la vision, xanthopsie  |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :  | Fréquence indéterminée :  | détresses respiratoires (y compris pneumopathie et œdème pulmonaire)  |
| Affections gastrointestinales :  | Fréquence indéterminée :  | pancréatite, anorexie, diarrhée, constipation, irritation gastrique, sialadénite, perte d'appétit  |
| Affections du rein et des voies urinaires :  | Fréquence indéterminée :  | néphrite interstitielle, altération de la fonction rénale  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané :  | Fréquence indéterminée :  | réactions anaphylactiques, nécrolyse épidermique toxique, angéites nécrosantes (vasculaires et cutanées), réactions de type lupus érythémateux disséminé, aggravation d'un lupus érythémateux cutané, réaction de photosensibilisation, rash, urticaire  |
| Affections musculosquelettiques et systémiques :  | Fréquence indéterminée :  | faiblesse, spasme musculaire  |
| Affections vasculaires :  | Fréquence indéterminée :  | hypotension orthostatique  |
| Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :  | Fréquence indéterminée :  | fièvre  |
| Affections hépato-biliaires :  | Peu fréquent : Fréquence indéterminée :  | Ictères hépatites, anomalie de la fonction hépatique  |
| Affections psychiatriques :  | 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 Irbésartan/ Hydrochlorothiazide. 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.