

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CoAprovel 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 à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Pêche, biconvexe, de forme ovale avec un cœur 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

Posologie

CoAprovel 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 :

- CoAprovel 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 ;
- CoAprovel 300 mg/12,5 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par 300 mg d'irbésartan ou par CoAprovel 150 mg/12,5 mg.
- CoAprovel 300 mg/25 mg peut être administré chez les patients insuffisamment contrôlés par CoAprovel 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, CoAprovel peut être administré avec un autre médicament antihypertenseur (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Populations particulières

Insuffisance rénale : en raison de la présence d'hydrochlorothiazide, CoAprovel 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 : CoAprovel n'est pas indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Les thiazidiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique. Un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.3).

Personne âgée : aucune adaptation posologique de CoAprovel n'est nécessaire chez la personne âgée.

Population pédiatrique : l'utilisation de CoAprovel n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents car l'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à une autre substance dérivée des sulfamides (l'hydrochlorothiazide est une substance dérivée des sulfamides).
- Deuxième et troisième 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.

L'association de CoAprovel à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension - patients hypovolémiques : CoAprovel 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 CoAprovel.

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 CoAprovel, on devrait s'attendre à un effet similaire.

Insuffisance rénale et transplantation rénale : quand CoAprovel 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 CoAprovel chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente. CoAprovel ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3). Une hyperazotémie liée à la prise de diurétiques thiazidiques peut survenir chez des patients atteints d'une altération de la fonction rénale. Une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 30 ml/min. Cependant, chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min mais < 60 ml/min), cette association à dose fixe doit être administrée avec précaution.

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Insuffisance hépatique : il convient d'utiliser les thiazidiques avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une maladie évolutive du foie car des altérations, même discrètes, de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique. Il n'existe pas de données cliniques disponibles avec CoAprovel 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 CoAprovel 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 CoAprovel, 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 CoAprovel, 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 CoAprovel (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 CoAprovel est déconseillée (voir rubrique 4.5).

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

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

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

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

Grossesse : les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) dont CoAprovel 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.

Myopie Aiguë et Glaucome Aigu Secondaire à Angle Fermé : les médicaments à base de sulfamides ou de dérivés de sulfamide, peuvent provoquer une réaction idiosyncratique donnant lieu à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. L'hydrochlorothiazide étant une sulfamide, seuls des cas isolés de glaucome aigu à angle fermé ont été rapportés jusqu'alors avec l'hydrochlorothiazide. Les symptômes incluent l'apparition soudaine d'une réduction de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent en règle générale dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut induire une perte de la vision permanente. La première mesure à adopter est l'arrêt du traitement le plus rapidement possible. Un recours rapide à un traitement médicamenteux ou à la chirurgie peut s'avérer nécessaire si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de survenue d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure les antécédents d'allergies aux sulfamides ou à la pénicilline (voir rubrique 4.8).

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

Autres antihypertenseurs : l'effet antihypertenseur de CoAprovel peut être augmenté lors de l'utilisation simultanée d'autres antihypertenseurs. L'irbésartan et l'hydrochlorothiazide (à des doses allant jusqu'à 300 mg d'irbésartan et 25 mg d'hydrochlorothiazide) ont été administrés sans problème de tolérance avec d'autres antihypertenseurs dont les antagonistes calciques et les bêtabloquants. Un traitement préalable par des diurétiques à dose élevée peut provoquer une hypovolémie et un risque

d'hypotension lorsqu'un traitement par l'irbésartan avec ou sans diurétiques thiazidiques est instauré, sauf si la déplétion volémique est préalablement corrigée (voir rubrique 4.4).

Produits contenant de l'aliskiren ou un IEC : Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1)..

Lithium : des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été rapportées avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. 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 CoAprovel. Par conséquent, l'association de lithium et de CoAprovel 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 CoAprovel 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 CoAprovel 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. CoAprovel doit être pris au moins une heure avant ou quatre heures après ces médicaments ;

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

Digitaliques : l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie induite par les thiazidiques favorise l'apparition de troubles du rythme cardiaque induits par les digitaliques (voir rubrique 4.4) ;

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

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

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

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

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

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

Autres interactions : l'effet hyperglycémiant des bêtabloquants et du diazoxide peut être augmenté par les thiazidiques. Les agents anticholinergiques (tels que l'atropine, le 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 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

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

L'utilisation des ARAII est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).

L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} 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 1^{er} 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 1^{er} 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 2^{ème} et 3^{ème} 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 2^{ème} trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

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

Hydrochlorothiazide :

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

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

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

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

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

Allaitement :

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

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

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

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en petite quantité. Les diurétiques thiazidiques à fortes doses provoquant une diurèse intense peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation de

CoAprovel au cours de l'allaitement n'est pas recommandé. Si CoAprovel est utilisé au cours de l'allaitement, les doses utilisées doivent être les plus faibles possibles.

Fertilité :

L'irbesartan n'a pas présenté d'effets sur la fertilité des rats traités et leurs descendance jusqu'aux doses entraînant les premiers signes de toxicité parentale (voir rubrique 5.3).

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

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 ($\geq 1/10$) ; 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</i>	Fréquents :	miction anormale

<i>voies urinaires :</i>	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 : Fréquence indéterminée :	œdème des extrémités 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>	Peu fréquent Fréquence indéterminée :	ictères anomalie de la fonction hépatique
<i>Affections des organes de la reproduction et du sein :</i>	Peu fréquents :	dysfonctionnement sexuel, modification de la libido

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

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 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, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé.
<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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Il est demandé aux professionnels de santé de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent et dont les coordonnées sont disponibles sur le site internet de l'ANSM.

4.9 Surdosage

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement en cas de surdosage par CoAprovel. 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.

CoAprovel 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'irbésartan 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 CoAprovel 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 CoAprovel 150 mg/12,5 mg et CoAprovel 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 CoAprovel, 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 CoAprovel 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 CoAprovel 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.

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

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

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

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

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

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

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 CoAprovel, 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 CoAprovel. 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'irbesartan. 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 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

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

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

Les études menées chez l'animal avec l'irbésartan ont mis en évidence des effets toxiques transitoires (augmentation de la formation de cavernes au niveau rénal et pelvien, hydro-uretère ou œdème sous cutané) chez les fœtus de rats. Ces effets n'étaient plus retrouvés après la naissance. Chez le lapin, des avortements ou des résorptions précoces ont été observés à des doses entraînant des effets toxiques importants y compris létaux pour la mère. Aucun effet tératogène n'a été constaté chez le rat ou le lapin.

Hydrochlorothiazide : 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

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 extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 14 comprimés pelliculés dans un blister en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 28 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 30 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 56 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 84 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 90 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 98 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîtes de 56 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

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – France

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/086/016-020
EU/1/98/086/022
EU/1/98/086/030
EU/1/98/086/033

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

Date de première autorisation : 15 Octobre 1998
Date de dernier renouvellement : 15 Octobre 2008

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 <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION 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

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 OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **''Plan de gestion des risques (PGR)**

,
Sans objet

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CoAprovel 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
30 comprimés
56 comprimés
56 x 1 comprimés
84 comprimés
90 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 MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

7. AUTRES(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. 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.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – France

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/086/016 - 14 comprimés
EU/1/98/086/017 - 28 comprimés
EU/1/98/086/030 - 30 comprimés
EU/1/98/086/018 - 56 comprimés
EU/1/98/086/019 - 56 x 1 comprimés
EU/1/98/086/022 - 84 comprimés
EU/1/98/086/033 - 90 comprimés
EU/1/98/086/020 - 98 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATION D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

CoAprovel 300 mg/12,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimés
irbésartan/hydrochlorothiazide

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

Sanofi Clir SNC

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

14-28-56-84-98 comprimés :

Lun
Mar
Mer
Jeu
Ven
Sam
Dim

30 - 56 x 1 - 90 comprimés

B. NOTICE

Notice : information du patient
CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
irbésartan/hydrochlorothiazide

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que CoAprovel et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CoAprovel
3. Comment prendre CoAprovel
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CoAprovel
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que CoAprovel et dans quel cas est-il utilisé ?

CoAprovel 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 CoAprovel permettent ensemble de diminuer la pression artérielle de manière plus importante que s'ils avaient été pris seuls.

CoAprovel 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 à connaître avant de prendre CoAprovel ?

N'utilisez jamais CoAprovel :

- si vous êtes **allergique** à l'irbésartan, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes **allergique** 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 CoAprovel 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.**
si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par un médicament contenant de l'aliskiren pour diminuer votre pression artérielle

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre CoAprovel et 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).
- si vous prenez l'un des médicaments suivants pour traiter une hypertension :
 - un «inhibiteur de l'enzyme de Conversion (IEC) » (par exemple énalapril, lisinopril, ramipril), en particulier si vous avez des problèmes rénaux dus à un diabète.
 - aliskiren

Votre médecin pourra être amené à surveiller régulièrement le fonctionnement de vos reins, votre pression artérielle et le taux des électrolytes (par ex. du potassium) dans votre sang.

Voir aussi les informations dans la rubrique « N'utilisez jamais CoAprovel »

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte.

CoAprovel 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 CoAprovel)
- 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**
- si vous constatez une **altération de votre vision ou une douleur dans un œil ou les deux yeux** lors du traitement par CoAprovel. Ce pourrait être un signe que vous développez un glaucome, c'est à dire une pression accrue dans votre œil ou vos yeux. Vous devez arrêter votre traitement par CoAprovel et consulter votre médecin.

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et CoAprovel :

Informez votre médecin ou votre pharmacien, si vous prenez, avez récemment pris tout autre médicament

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

Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier la dose de vos médicaments et/ou prendre d'autres précautions :

Si vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou de l'aliskiren (voir aussi les informations dans les rubriques « N'utilisez jamais CoAprovel » et « Avertissements et précautions »)

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).
- Carbamazépine (un médicament pour le traitement de l'épilepsie)

Il est également important de dire à votre médecin si vous prenez d'autres antihypertenseurs, des stéroïdes, des anticancéreux, des médicaments contre la douleur, des médicaments antiarthritiques ou des résines de colestyramine et de colestipol pour réduire le cholestérol dans le sang .

CoAprovel avec des aliments et boissons

CoAprovel peut être pris au cours ou en dehors des repas.

En raison de la présence d'hydrochlorothiazide dans CoAprovel, 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, allaitement et fécondité

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous êtes (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre CoAprovel 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 CoAprovel. CoAprovel est déconseillé au cours de la 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. CoAprovel 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 CoAprovel 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.

CoAprovel 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 CoAprovel ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute..

Posologie

La posologie recommandée de CoAprovel est de un comprimé par jour. CoAprovel 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 CoAprovel.

Mode d'administration

CoAprovel 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 CoAprovel 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 CoAprovel 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 CoAprovel 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 CoAprovel :

CoAprovel 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 CoAprovel

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 indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament 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 CoAprovel et prévenez immédiatement votre médecin.

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon les conventions suivantes :

Fréquent : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10

Peu Fréquent : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100

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

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- 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 (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- 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 CoAprovel

Des effets indésirables ont été rapportés depuis la commercialisation de CoAprovel. Les effets indésirables dont la fréquence n'est pas connue 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. Des cas peu fréquents de jaunisse (caractérisée par un jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux) ont été rapportés.

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.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment conserver CoAprovel ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée 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.

Ne jetez aucun médicaments au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient CoAprovel

- Les substances actives sont l'irbésartan et l'hydrochlorothiazide. Chaque comprimé pelliculé de CoAprovel 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.

Qu'est ce que CoAprovel et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de CoAprovel 300 mg/12,5 mg sont pêche, biconvexes, de forme ovale, avec un cœur gravé d'un côté et le numéro 2876 gravé sur l'autre côté.

CoAprovel 300 mg/12,5 mg comprimés pelliculés sont fournis en conditionnements de 14, 28, 30, 56, 84, 90 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

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie,
F-75008 Paris – France

Fabricant

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

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.p.A.
Tel: +39 02 393 91

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ: +357 22 871600

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom

Sanofi

Tel: +44 (0) 845 372 7101

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 <http://www.ema.europa.eu/>

Annexe IV

Conclusions scientifiques, motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché et explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Conclusions scientifiques et explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

1 - Résumé général de l'évaluation scientifique par le PRAC

Le système rénine-angiotensine (SRA) est un système hormonal de régulation de la tension artérielle et de l'équilibre des liquides. Les inhibiteurs du SRA agissent en bloquant différentes étapes du système rénine-angiotensine, en réduisant la tension artérielle et leur usage dans le traitement de l'hypertension et de ses complications (qui incluent l'infarctus myocardique aigu, l'insuffisance cardiaque congestive et la maladie rénale chronique) est recommandé dans plusieurs lignes directrices cliniques actuelles. Les inhibiteurs du SRA sont, entre autres, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (inhibiteurs de l'ECA), telles que benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril et zofenopril), les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA), tels que candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, losartan et azilsartan, ainsi que les inhibiteurs directs de la rénine, tel que l'aliskiren.

L'idée d'un double blocage du SAR par administration combinée de plusieurs inhibiteurs du SRA a émergé à la fin des années 1990. Elle s'appuyait sur un modèle expérimental fondé sur l'hypothèse selon laquelle l'usage combiné d'un BRA, d'un inhibiteur de l'ECA ou de l'aliskiren permettrait un blocage plus complet du SRA susceptible d'aboutir à un contrôle amélioré de la tension artérielle et en des effets réno- et cardio-protecteurs. Toutefois, de nouvelles données apparues depuis quelques années soulèvent des doutes quant à l'efficacité et des préoccupations quant à la sécurité du traitement par double blocage du SRA par emploi combiné d'inhibiteurs de l'ECA, de BRA ou d'aliskiren. En particulier, la publication d'une méta-analyse par Makani et al¹ portant sur plus de 68 000 patients a fait craindre que la combinaison de divers inhibiteurs du SRA puisse être associée à un risque accru d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale, par comparaison avec l'emploi d'un seul inhibiteur du SRA. En outre, la méta-analyse suggérait que l'emploi de plusieurs inhibiteurs du SRA pourrait ne pas être plus bénéfique que l'emploi d'un seul inhibiteur, en termes de réduction de la mortalité d'ensemble. Il a été noté que le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) avait déjà procédé à une réévaluation² au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 des médicaments contenant de l'aliskiren et avait conclu à une contre-indication de ces médicaments chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale modérée à grave auxquels il est administré des inhibiteurs de l'ECA ou des BRA.

Ayant considéré les nouvelles données disponibles provenant de la littérature scientifique et étant donné la gravité des préoccupations identifiées quant à la sécurité, l'Agence italienne des médicaments (AIFA) a décidé, le 17 avril 2013, d'entamer une réévaluation au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE du Conseil, en saisissant le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) et en demandant à celui-ci d'émettre une recommandation sur le rapport bénéfice/risque du traitement par double blocage du SRA par usage combiné d'inhibiteurs de l'ECA, de BRA ou d'aliskiren et si des mesures réglementaires devaient être prises concernant les autorisations de mise sur le marché des produits impliqués dans cette procédure.

Le PRAC a examiné la totalité des données disponibles, y compris les essais cliniques, les méta-analyses et les publications, les réponses des TAMM ainsi que le rapport du Groupe consultatif scientifique sur les questions cardiovasculaires (SAG-CVS). Le PRAC était d'avis qu'il existe des

¹ Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2013 Jan 28;346:f360. doi: 10.1136/bmj.f360.

² European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines, 17/02/2012,

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

preuves considérables issues d'un grand nombre d'essais cliniques et de méta-analyses montrant de façon concluante que le traitement par double blocage du SRA par usage combiné d'inhibiteurs de l'ECA, de BRA ou d'aliskiren est associé à un risque accru d'événements indésirables qui incluent l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale, par comparaison à la monothérapie, en particulier chez les patients souffrant de néphropathie diabétique. Ce fait est particulièrement préoccupant, étant donné que ces patients ainsi que ceux atteints d'insuffisance rénale sont déjà particulièrement enclins à développer une hyperkaliémie.

Le PRAC a estimé que les données disponibles en matière d'efficacité indiquent que le traitement par double blocage n'apporte pas de bénéfice significatif à la population générale des patients, bien que certains éléments indiquent que certaines sous-populations de patients sélectionnés sont susceptibles de bénéficier de ce traitement par double blocage du SRA. Un certain nombre d'essais menés, notamment, sur des patients atteints d'insuffisance cardiaque ont montré que le fait d'ajouter un deuxième inhibiteur du SRA était susceptible de réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints de cette maladie, ce qui est considéré comme un critère clinique significatif. Par conséquent, le PRAC a conclu que le traitement par double blocage du SRA ne pouvait pas être utilisé en tant que traitement de routine de l'insuffisance cardiaque et que son utilisation n'est pas recommandée au sein de la population générale même si elle est susceptible de bénéficier à certains patients dont les symptômes persistent bien qu'ils reçoivent une monothérapie ou qui ne reçoivent pas d'autres traitements alternatifs, y compris les patients potentiels atteints de néphropathie diabétique. Le traitement ne doit être administré que sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'un suivi fréquent et étroit de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Le PRAC a estimé que l'ensemble des données disponibles semble indiquer que les préoccupations identifiées quant à la sécurité et au manque d'efficacité sont un effet de classe et, par conséquent, a estimé que les conclusions de la réévaluation sont applicables à toutes les substances actives impliquées dans la procédure.

Le PRAC était d'avis que les préoccupations identifiées au cours de cette procédure concernant la sécurité et le manque d'efficacité du traitement par double blocage du SRA pouvaient être dûment gérées par le biais de modifications des informations sur le produit, sans qu'il soit nécessaire d'adopter de mesures supplémentaires de minimisation des risques. Le PRAC a, par conséquent, conclu que les informations sur le produit de tous les inhibiteurs du SRA devaient être revues de façon à refléter les risques identifiés et de fournir des notes explicatives aux prescripteurs et aux patients. Une mise en garde a été introduite pour indiquer que le traitement par double blocage du SRA par emploi combiné d'inhibiteurs de l'ECA, de BRA ou d'aliskiren n'est pas recommandé et que, s'il est considéré comme absolument nécessaire, il ne doit être administré que sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'un suivi étroit et fréquent de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle. Le PRAC a, néanmoins, précisé que, selon les données issues des études ONTARGET³ et VA NEPHRON-D⁴, les inhibiteurs de l'ECA et les BRA ne doivent pas être administrés ensemble chez les patients atteints de néphropathie diabétique. Le PRAC était également d'avis que la contre-indication fondée sur les données de l'étude ALTITUDE⁵ concernant l'emploi simultané d'inhibiteurs de l'ECA ou de BRA et de produits contenant de l'aliskiren chez les patients souffrant de diabète sucré ou d'insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²) était confirmée par les données additionnelles examinées et qu'elle devait également être incluse dans les informations sur le produit des BRA ou des inhibiteurs de l'ECA. S'agissant des produits contenant du candesartan et du valsartan, qui sont également autorisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, des informations complémentaires ont été définies d'un commun accord afin de refléter le fait que le traitement par double blocage du SRA combiné à

³ Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

⁴ Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes

⁵ Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints

un inhibiteur de l'ECA peut être bénéfique pour certains patients qui ne peuvent pas suivre un autre traitement pour l'insuffisance cardiaque, à condition que le traitement soit appliqué sous supervision d'un spécialiste et sous réserve d'un suivi fréquent et étroit de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Conclusion générale

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs du SRA demeure favorable, y compris dans le cadre d'un traitement par double blocage du SRA, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que

- Le PRAC a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE initiée par l'Italie suite à l'émergence de nouvelles données concernant l'efficacité et la sécurité du traitement par double blocage du SRA par utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ECA, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren, afin de déterminer si des mesures réglementaires devaient être prises concernant les autorisations de mise sur le marché des produits impliqués dans cette procédure;
- Le PRAC a examiné la totalité des données disponibles, y compris les essais cliniques, les méta-analyses et les publications, les réponses des TAMM ainsi que le rapport du Groupe consultatif scientifique sur les questions cardiovasculaires (SAG-CVS) ;
- Le PRAC a estimé qu'il existe un nombre considérable de données pertinentes, en particulier, issues des essais ONTARGET, ALTITUDE et VA NEPHRON-D, qui prouvent de façon concluante que le traitement par double blocage du SRA par utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ECA, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren, est associé à un risque accru d'événements indésirables, dont l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale, par comparaison à la monothérapie;
- Le PRAC a estimé que les données disponibles concernant l'efficacité indiquent que le traitement par double blocage du SRA n'apporte pas de bénéfice significatif à la population générale bien que certaines sous-populations de patients puissent bénéficier du traitement, à condition qu'il soit appliqué sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'un suivi régulier et étroit de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle ;
- Le PRAC était d'avis que les préoccupations identifiées concernant la sécurité et le manque d'efficacité additionnelle du traitement par double blocage du SRA sont un effet de classe et que les conclusions de la réévaluation sont, par conséquent, applicables à toutes les substances actives impliquées dans cette procédure;
- Le PRAC était d'avis que les préoccupations identifiées concernant la sécurité et le manque d'efficacité du traitement par double blocage du SRA pouvaient être dûment gérées par le biais de modifications des informations sur le produit, sans qu'il soit nécessaire d'adopter des mesures supplémentaires de minimisation des risques.

Dès lors, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs du SRA demeure favorable, à condition que les informations sur le produit soient revues de manière à refléter les préoccupations associées au traitement par double blocage du SRA. Après avoir étudié la question, le PRAC a donc recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour les inhibiteurs du SRA.

2 - Explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP était d'accord avec les conclusions scientifiques dans leur ensemble ainsi qu'avec les motifs de la recommandation. Toutefois, le CHMP a estimé que des modifications mineures supplémentaires étaient nécessaires concernant la formulation proposée pour les résumés des caractéristiques du produit. Des changements ont été apportés concernant l'indication d'insuffisance cardiaque, à la rubrique 4.4 pour les produits contenant du candesartan, et aux rubriques 4.2 et 4.4, pour les produits contenant du valsartan, afin d'harmoniser la formulation entre les deux substances. En outre, un certain nombre de modifications d'ordre typographique et QRD ont été apportées. En particulier, les déclarations en matière de contre-indications recommandées par le PRAC ont été supprimées de la rubrique 5.1 (où elles étaient proposées) et de la rubrique 4.4 pour l'aliskiren, étant donné qu'elles étaient déjà proposées à la rubrique 4.3 et étaient, par conséquent, considérées comme étant redondantes. Des modifications correspondantes ont été apportées, le cas échéant, aux informations sur le produit actuellement approuvées.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP est d'accord avec les conclusions scientifiques du PRAC et estime que les autorisations de mise sur le marché des inhibiteurs du SRA doivent être modifiées.