

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

03 octobre 2012

**COAPROVEL 150/12,5 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 380 152 2 5)

B/90 (CIP : 34009 380 153 9 3)

**COAPROVEL 300/12,5 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 380 154 5 4)

B/90 (CIP : 34009 380 155 1 5)

**COAPROVEL 300/25 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 380 156 8 3)

B/90 (CIP : 34009 380 157 4 4)

SANOFI AVENTIS France

DCI	irbésartan / hydrochlorothiazide
Code ATC (année)	C09DA04 (Antagonistes de l'angiotensine II en association à un diurétique)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<b>« 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.»</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (Procédure)	15/10/1998 (Procédure centralisée)  <u>Rectificatifs :</u> 01/10/08 : <b>4.4 : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b> 01/10/08, 27/05/11 : <b>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement,</b> 01/10/08, 27/05/11, juillet 2012 : <b>4.8 Effets indésirables</b>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC (2012)	C Système cardiovasculaire C09 Médicament agissant sur le système rénine-angiotensine C09D Antagonistes de l'angiotensine II en association C09DA Antagonistes de l'angiotensine et diurétiques C09DA04 irbésartan et diurétiques
-----------------------	---

## 02 CONTEXTE

---

Examen du renouvellement d'inscription des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 29/10/2007 (JO du 06/11/2007).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« 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. »

## 04 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

---

20 juin 2007 (Inscription Sécurité Sociale et Collectivités des conditionnements B/30 et B/90 en remplacement des conditionnements par B/28 et B/84) :

Conclusion de la Commission : SMR important et absence d'ASMR (niveau V).

## 05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 05.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une étude<sup>1</sup> issue d'une recherche bibliographique. Cette étude n'apporte pas de nouvelle information quant à l'efficacité de l'association irbésartan/hydrochlorothiazide.

### 05.2 Tolérance

▮ Le laboratoire a fourni 3 PSUR couvrant la période du 30/09/2007 au 29/09/2010, ainsi qu'une synthèse couvrant la même période.

L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de signal particulier.

▮ Par ailleurs, depuis la dernière réévaluation de COAPROVEL, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) français a été modifié. Ces modifications concernent essentiellement les rubriques :

- 01/10/08 : 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi,
- 01/10/08, 27/05/11 : 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement,
- 01/10/08, 27/05/11, juillet 2012 : 4.8 Effets indésirables

Le détail des modifications se trouve dans le tableau comparatif joint en annexe I.

▮ Enfin, une méta-analyse<sup>2</sup> qui montrait un risque légèrement augmenté d'apparition de cancer avec les antagonistes de l'angiotensine II a été publiée en 2010. Suite à cela, l'EMA a réalisé une revue des publications disponibles sur ce risque. Elle conclut en 2011<sup>3</sup> au faible niveau de preuve de cette méta-analyse et à une absence de lien prouvé entre les antagonistes de l'angiotensine II et la survenue de nouveaux cancers.

Au total, l'ensemble de ces données n'est pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour COAPROVEL.

---

<sup>1</sup> Fogari R et al. Efficacy and safety of two treatment combinations of hypertension in very elderly patients. Arch Gerontol Geriatr 2009 ; 48 : 401-405

<sup>2</sup> Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Oncol 2010;11:627-36.

<sup>3</sup> European Medicines Agency, Questions and answers on the review of angiotensin II receptor antagonists and the risk of cancer. 2011

## 05.3 Données de prescription

Selon les données IMS (CMA 02/2012), les spécialités COAPROVEL ont fait l'objet de 1 805 000 prescriptions. La répartition selon les dosages, les conditionnements et les indications est présentée dans le tableau ci-dessous.

Les prescriptions sont faites dans 94% des cas par le médecin généraliste.

	Prescriptions CMA/FEV/12	Pourcentage
COAPROVEL	1 805 000	
<b>CPR PELLIC 150/12,5 MG B/30</b>	<b>238 000</b>	<b>100%</b>
Hypertension essentielle primitive	223 000	93,7%
<b>CPR PELLIC 150/12,5 MG B/90</b>	<b>257 000</b>	<b>100%</b>
Hypertension essentielle primitive	244 000	94,9%
<b>CPR PELLIC 300/12,5 MG B/30</b>	<b>430 000</b>	<b>100%</b>
Hypertension essentielle primitive	397 000	92,3%
<b>CPR PELLIC 300/12,5 MG B/90</b>	<b>325 000</b>	<b>100%</b>
Hypertension essentielle primitive	302 000	92,9%
<b>CPR PELLIC 300/25 MG B/30</b>	<b>289 000</b>	<b>100%</b>
Hypertension essentielle primitive	274 000	94,9%
<b>CPR PELLIC 300/25 MG B/90</b>	<b>266 000</b>	<b>100%</b>
Hypertension essentielle primitive	242 000	91,0%

## 05.4 Stratégie thérapeutique

Les dernières recommandations sur la prise en charge de l'hypertension artérielle ont été prises en compte<sup>4,5,6</sup>. Depuis la dernière évaluation par la Commission, la place de COAPROVEL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

<sup>4</sup> Krause T, Lovibond K, Caulfield M, et al; Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011 ;343:d4891

<sup>5</sup> Rabi DM, Daskalopoulou SS, Padwal RS et al ; Canadian Hypertension Education Program. The 2011 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol* 2011 ;27:415-433.

<sup>6</sup> Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension* 2009 ; 27:2121-2158

## 06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

### Service Médical Rendu :

- ▶ L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables est important.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques à ces spécialités.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention chez des patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'irbésartan ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par COAPROVEL 150/12,5 mg, 300/12,5 mg et 300/25 mg reste important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.**

- ▶ Taux de remboursement proposé : 65%

## 07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement

## Annexe I : Tableau comparatif des RCP

<p>MENTIONS LEGALES COMPLETES  <b>CoAprovel™(irbésartan / hydrochlorothiazide)</b>  <b>150 mg/12,5 mg - 300 mg/12,5 mg - 300 mg/25 mg comprimés pelliculés</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Janvier 2007</b></p>	<p>MENTIONS LEGALES COMPLETES CUMULEES  <b>CoAprovel™(irbésartan / hydrochlorothiazide)</b>  <b>150 mg/12,5 mg - 300 mg/12,5 mg - 300 mg/25 mg comprimés pelliculés</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Juillet 2012- V2</b></p>	<p><b>Modifications et date des Rectificatifs</b></p>
	<p><b>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :</b>                  [...] <b>Grossesse:</b>                  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 soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques « Contre-Indications » et « Grossesse et allaitement »).                  [...]</p>	<p>Ajout                  RQ 01/10/2008</p>
<p><b><u>Grossesse et allaitement :</u></b>  <u>Grossesse :</u></p> <p>Les thiazidiques traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le sang du cordon ombilical. Ils peuvent provoquer une diminution de la perfusion placentaire, des perturbations électrolytiques fœtales et probablement les autres réactions décrites chez les adultes. Des cas de thrombocytopenie néonatale ou d'ictère fœtal ou néonatal ont été rapportés sous traitement maternel par thiazidique. CoAprovel contenant de l'hydrochlorothiazide, il n'est pas recommandé durant le premier trimestre de la grossesse. Un changement par un traitement</p>	<p><b><u>Fécondité, grossesse et allaitement :</u></b>  <u>Grossesse :</u></p> <p><del>Les thiazidiques traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le sang du cordon ombilical. Ils peuvent provoquer une diminution de la perfusion placentaire, des perturbations électrolytiques fœtales et probablement les autres réactions décrites chez les adultes. Des cas de thrombocytopenie néonatale ou d'ictère fœtal ou néonatal ont été rapportés sous traitement maternel par thiazidique. CoAprovel contenant de l'hydrochlorothiazide, il n'est pas recommandé durant le premier trimestre de la grossesse. Un changement par un traitement alternatif adapté devra être effectué avant d'envisager une grossesse. CoAprovel est contre-indiqué au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse (cf. Contre-Indications). Durant les deuxième et troisième trimestres, les substances qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine peuvent provoquer une insuffisance rénale fœtale ou néonatale, une hypoplasie crânienne fœtale et même une mort fœtale. Si une grossesse est diagnostiquée, le traitement par CoAprovel devra être arrêté dès que possible, le crâne et la fonction rénale devront être contrôlés par échographie si, par inadvertance, le traitement a été pris pendant une longue période.</del></p>	<p>Ajout « fécondité »                  Rectificatif                  02/09/2011</p> <p>Suppression                  Rectificatif juillet 2012. Repris dans rubrique hydrochlorothiazide                  Rectificatif Juillet 2012</p> <p>Suppression                  RQ 01/10/2008</p>

<p>alternatif adapté devra être effectué avant d'envisager une grossesse</p> <p>CoAprovel est contre-indiqué au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse (cf. Contre-Indications). Durant les deuxième et troisième trimestres, les substances qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine peuvent provoquer une insuffisance rénale fœtale ou néonatale, une hypoplasie crânienne fœtale et même une mort fœtale. Si une grossesse est diagnostiquée, le traitement par CoAprovel devra être arrêté dès que possible, le crâne et la fonction rénale devront être contrôlés par échographie si, par inadvertance, le traitement a été pris pendant une longue période.</p>	<p><b>Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARAI)</b></p> <p>L'utilisation des ARAII est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques « Contre-Indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).</p> <p>Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC lors du 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement avec un ARAII soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.</p> <p>L'exposition aux ARAII au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique « Données de sécurité précliniques »).</p> <p>En cas d'exposition aux ARAII à partir du 2ème trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.</p> <p>Les nouveau-nés de mère traitée par un ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques « Contre-Indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).</p>	<p>Encadré ajouté RQ 01/10/2008</p> <p>Ajout RQ 01/10/2008</p>
	<p><b>Hydrochlorothiazide</b></p> <p>Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.</p> <p>L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2ème et 3ème trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>Rubrique ajoutée et complétée lors du rectificatif juillet 2012</p>
<p>CoAprovel contenant de l'hydrochlorothiazide, il n'est pas recommandé durant le premier trimestre de la grossesse. Un changement pour un traitement</p>	<p>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.</p> <p><del>CoAprovel est contre-indiqué au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse (cf. Contre-Indications). Durant les deuxième et troisième trimestres, les substances qui agissent directement sur le</del></p>	

<p>alternatif adapté devra être effectué avant d'envisager une grossesse. CoAprovel est contre-indiqué au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse (cf. Contre-Indications). Durant les deuxième et troisième trimestres, les substances qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine peuvent provoquer une insuffisance rénale fœtale ou néonatale, une hypoplasie crânienne fœtale et même une mort fœtale. Si une grossesse est diagnostiquée, le traitement par CoAprovel devra être arrêté dès que possible, le crâne et la fonction rénale devront être contrôlés par échographie si, par inadvertance, le traitement a été pris pendant une longue période.</p>	<p><del>Le système rénine-angiotensine peuvent provoquer une insuffisance rénale fœtale ou néonatale, une hypoplasie crânienne fœtale et même une mort fœtale. Si une grossesse est diagnostiquée, le traitement par CoAprovel devra être arrêté dès que possible, le crâne et la fonction rénale devront être contrôlés par échographie si, par inadvertance, le traitement a été pris pendant une longue période.</del></p>	<p>Supprimé lors du rectificatif Juillet 2012</p>
<p><u>Allaitement</u> : CoAprovel est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf. Contre-Indications).</p>	<p><u>Allaitement</u> : <del>CoAprovel est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf. Contre-Indications).</del> 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.</p>	<p>Modification lors du Rectificatif 27/05/2011</p>
	<p><u>Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARAII)</u> 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.</p> <p>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 Données de sécurité précliniques).</p>	<p>Ajout titre rubrique Rectificatif Juillet 2012</p> <p>Ajout Rectificatif Juillet 2012</p>
	<p><u>Hydrochlorothiazide</u></p> <p>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.</p>	<p>Ajout Rectif Juillet 2012</p>

	<p><b>Fécondité:</b></p> <p>L'irbesartan n'a pas présenté d'effets sur la fécondité des rats traités et leurs descendances jusqu'aux doses entraînant les premiers signes de toxicité parentale (voir rubrique Données de sécurité précliniques).</p>	<p>Ajout Rectificatif Juillet 2012</p>
<p>[...] <b>Effets indésirables :</b></p>	<p>[...] <b>Effets indésirables :</b></p>	<p>Beaucoup d'informations ont été déplacées dans cette rubrique « Effets indésirables ». Seules les informations nouvelles apparaissent en surligné</p>
	<p><b>Association Irbésartan/hydrochlorothiazide:</b></p> <p>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.</p>	<p>Modification RCP du 27/05/2011</p>
<p>La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>) ; fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>) ; peu fréquent (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>) ; rare (<math>\geq 1/10000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>) ; très rare (<math>&lt; 1/10000</math>). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.</p> <p><b>Association Irbésartan/hydrochlorothiazide :</b> Lors des essais cliniques contrôlés versus placebo menés chez des patients hypertendus, l'incidence globale des événements indésirables n'a pas différé entre le groupe traité par irbésartan/hydrochlorothiazide et le groupe recevant le placebo. Les arrêts de traitement dus aux événements indésirables cliniques ou biologiques ont été moins fréquents chez les patients traités par irbésartan/hydrochlorothiazide que chez les patients sous placebo. L'incidence des événements indésirables a été indépendante du sexe, de l'âge, de l'origine ethnique, ou de la posologie, dans la fourchette des posologies recommandées. Dans les études contrôlées versus placebo, dans lesquelles 898 patients hypertendus ont reçus des doses variables (dans la fourchette de 37,5</p>	<p><b>Association Irbésartan/hydrochlorothiazide:</b></p> <p>Le tableau 1 décrit les effets indésirables rapportés spontanément ainsi que ceux observés dans les études contrôlées versus placebo, dans lesquelles 898 patients hypertendus ont reçu des doses variables d'irbésartan/hydrochlorothiazide (dans la fourchette de 37,5 mg/6,25 mg à 300 mg/25 mg)</p> <p>La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante: Très fréquent (<math>\geq 1/10</math>); fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>); peu fréquent (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>); rare (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>); très rare (<math>&lt; 1/10.000</math>). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.</p> <p><b>Association Irbésartan/hydrochlorothiazide :</b> <del>Lors des essais cliniques contrôlés versus placebo menés chez des patients hypertendus, l'incidence globale des événements indésirables n'a pas différé entre le groupe traité par irbésartan/hydrochlorothiazide et le groupe recevant le placebo. Les arrêts de traitement dus aux événements indésirables cliniques ou biologiques ont été moins fréquents chez les patients traités par irbésartan/hydrochlorothiazide que chez les patients sous placebo. L'incidence des événements indésirables a été indépendante du sexe, de l'âge, de l'origine ethnique, ou de la posologie, dans la fourchette des posologies recommandées. Dans les études contrôlées versus placebo, dans lesquelles 898 patients hypertendus ont reçus des doses variables (dans la fourchette de 37,5</del></p>	<p>Ajout RQ du 01/10/2008</p> <p>Paragraphe remplacé voir ci-dessus</p>

<p>groupe traité par irbésartan/hydrochlorothiazide et le groupe recevant le placebo. Les arrêts de traitement dus aux événements indésirables cliniques ou biologiques ont été moins fréquents chez les patients traités par irbésartan/hydrochlorothiazide que chez les patients sous placebo. L'incidence des événements indésirables a été indépendante du sexe, de l'âge, de l'origine ethnique, ou de la posologie, dans la fourchette des posologies recommandées. Dans les études contrôlées versus placebo, dans lesquelles 898 patients hypertendus ont reçus des doses variables (dans la fourchette de 37,5 mg/6,25 mg à 300 mg/25 mg d'irbésartan/hydrochlorothiazide), les effets indésirables suivants ont été rapportés :</p>	<p><del>mg/6,25 mg à 300 mg/25 mg d'irbésartan/hydrochlorothiazide), les effets indésirables suivants ont été rapportés :-</del></p>																						
<p><u>Troubles du système nerveux :</u> Fréquents : vertiges Peu fréquents : vertiges orthostatiques <u>Troubles cardiaques :</u> Peu fréquents : syncope, hypotension, tachycardie, œdème <u>Troubles vasculaires :</u> Peu fréquents : bouffées vasomotrices <u>Troubles gastrointestinaux :</u> Fréquents : nausées/vomissements Peu fréquents : diarrhée <u>Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os :</u> Peu fréquents : oedème des extrémités</p>	<p><b>Tableau 1:</b> Effets indésirables évalués au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo et des notifications spontanées*</p> <table border="1"> <tr> <td><i>Investigations:</i></td> <td>Fréquents:</td> <td>augmentation des taux sanguins de l'azote uréique, créatinine et créatine kinase</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Peu fréquents:</td> <td>baisses du potassium et du sodium plasmatiques</td> </tr> <tr> <td><i>Affections cardiaques:</i></td> <td>Peu fréquents:</td> <td>syncope, hypotension, tachycardie, œdème</td> </tr> <tr> <td><i>Affections du système nerveux</i></td> <td>Fréquents:</td> <td>vertiges</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Peu fréquents:</td> <td>vertiges orthostatiques</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Fréquence indéterminée:</td> <td>céphalées</td> </tr> <tr> <td><i>Affections de l'oreille et du labyrinthe:</i></td> <td>Fréquence indéterminée:</td> <td>acouphènes</td> </tr> </table>	<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	<p>Tableaux ajoutés lors du RQ 01/10/2008</p>
<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																					

<p><u>Troubles rénaux et urinaires :</u> Fréquents : miction anormale</p> <p><u>Troubles des organes de reproduction et des seins :</u> Peu fréquents : dysfonctionnement sexuel, modification de la libido</p> <p><u>Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :</u> Fréquents : fatigue</p> <p><u>Investigations :</u> des patients traités par irbésartan/hydrochlorothiazide ont présenté des modifications dans les paramètres biologiques qui étaient rarement significatifs. Fréquents : augmentation des taux sanguins de l'azote uréique, créatinine et créatine kinase. Peu fréquents : baisses du potassium et du sodium plasmatiques.</p>	<p><i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</i></p> <p>Fréquence indéterminée: toux</p>		
	<p><i>Affections gastrointestinales:</i></p> <p>Fréquents: nausées/vomissements</p> <p>Peu fréquents : diarrhée</p>		
	<p>Fréquence indéterminée: dyspepsie, dysgeusie</p>		
	<p><i>Affections du rein et des voies urinaires:</i></p> <p>Fréquents: miction anormale</p> <p>Fréquence indéterminée: altération de la fonction rénale incluant des cas isolés d'insuffisance rénale chez des patients à risque (cf Mises en garde et Précautions d'emploi)</p>		
	<p><i>Affections musculosquelettiques et systémiques:</i></p> <p>Peu fréquents: œdème des extrémités</p> <p>Fréquence indéterminée: arthralgies, myalgies</p>		
	<p><i>Affection du métabolisme et de la nutrition:</i></p> <p>Fréquence indéterminée: hyperkaliémie</p>		
	<p><i>Affections vasculaires:</i></p> <p>Peu fréquents: bouffées vasomotrices</p>		
	<p><i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</i></p> <p>Fréquents: fatigue</p>		
	<p><i>Affections du système immunitaire:</i></p> <p>Fréquence indéterminée: cas de réactions d'hypersensibilité, tels que angio-œdème, rash, urticaire</p>		
	<p><i>Affections hépatobiliaires:</i></p> <p>Peu fréquent: Ictères</p> <p>Fréquence indéterminée: Hépatites, anomalie de la fonction hépatique</p>		Ajout « ictère » Rectificatif 27/05/2011
<p><i>Affections des organes de la reproduction et du sein :</i></p> <p>Peu fréquents: dysfonctionnement sexuel, modification de la libido</p>		Ajout 01/10/2008	RQ
	* fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)		
<p><b>De plus, depuis la mise sur le marché d'irbésartan/hydrochlorothiazide,</b></p>			

<p><b>les effets indésirables suivants ont été rapportés :</b></p> <p><u>Troubles du système immunitaire :</u> Rares : rares cas de réactions d'hypersensibilité, tels que angio-oedème, rash, urticaire.</p> <p><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</u> Très rare : hyperkaliémie</p> <p><u>Troubles du système nerveux :</u> Très rares : céphalées</p> <p><u>Troubles de l'oreille et du conduit auditif :</u> Très rares : acouphènes</p> <p><u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</u> Très rares : toux</p> <p><u>Troubles gastrointestinaux :</u> Très rares : dyspepsie, dysgueusie</p> <p><u>Troubles hépato-biliaires :</u> Très rares : hépatite, anomalie de la fonction hépatique</p> <p><u>Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os :</u> Très rares : arthralgies, myalgies</p> <p><u>Troubles rénaux et urinaires :</u> Très rares : altération de la fonction rénale incluant des cas isolés d'insuffisance rénale aiguë chez des patients à risque (cf. Mises en garde)</p>					
<p><b>Information complémentaire sur chaque composant :</b> 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. [...]</p>	<p><u>Information complémentaire sur chaque composant:</u> 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. <b>Les tableaux 2 et 3 ci-dessous décrivent les évènements indésirables rapportés avec les composants individuels de CoAprovel.</b></p> <hr/> <p><b>Tableau 2:</b> Effets indésirables rapportés avec l'utilisation de l'irbesartan seul.</p> <table border="0"> <tr> <td><i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i></td> <td>Peu fréquents:</td> <td>douleur thoracique</td> </tr> </table> <hr/>	<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Peu fréquents:	douleur thoracique	<p>RQ 2008</p>
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Peu fréquents:	douleur thoracique			

<p><b>Hydrochlorothiazide</b> Les évènements indésirables (quelle que soit leur imputabilité au médicament) rapportés avec l'utilisation de l'hydrochlorothiazide seul incluent :</p> <p><u>Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :</u> Anémie aplasique, insuffisance médullaire, neutropénie/agranulocytose, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie</p> <p><u>Troubles psychiatriques :</u> Dépression, troubles du sommeil</p> <p><u>Troubles du système nerveux :</u> Vertiges, paresthésie, sensation de tête vide, agitation</p> <p><u>Troubles oculaires :</u> Trouble transitoire de la vision, xanthopsie</p> <p><u>Troubles cardiaques :</u> Arythmies</p> <p><u>Troubles vasculaires :</u> Hypotension orthostatique</p> <p><u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</u> Détresses respiratoires (y compris pneumopathie et oedème pulmonaire)</p> <p><u>Troubles gastrointestinaux :</u> Pancréatite, anorexie, diarrhée, constipation, irritation gastrique, sialadénite, perte d'appétit</p> <p><u>Troubles hépato-biliaire :</u> Ictère (ictère cholestatique intra-hépatique)</p> <p><u>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :</u> Réactions anaphylactiques, nécrolyse épidermique toxique,</p>	<p><b>Tableau 3: Evènements indésirables rapportés avec l'utilisation de l'hydrochlorothiazide seul.</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Tableau 3: Evènements indésirables rapportés avec l'utilisation de l'hydrochlorothiazide seul.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Investigations:</i></td> <td>Fréquence indéterminée:</td> <td>déséquilibre électrolytique (dont hypokaliémie et hyponatrémie, voir rubrique 4.4), hyperuricémie, glycosurie, hyperglycémie, augmentation du cholestérol et des triglycérides</td> </tr> <tr> <td><i>Affections cardiaques:</i></td> <td>Fréquence indéterminée:</td> <td>arythmies</td> </tr> <tr> <td><i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i></td> <td>Fréquence indéterminée:</td> <td>anémie aplasique, insuffisance médullaire, neutropénie/agranulocytose, anémie hémolytique, leucopénie, thrombopénie.</td> </tr> <tr> <td><i>Affections du système nerveux:</i></td> <td>Fréquence indéterminée:</td> <td>vertiges, paresthésie, sensation de tête vide, agitation</td> </tr> <tr> <td><i>Affections oculaires:</i></td> <td>Fréquence indéterminée:</td> <td>trouble transitoire de la vision, xanthopsie, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé.</td> </tr> <tr> <td><i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i></td> <td>Fréquence indéterminée:</td> <td>détresses respiratoires (y compris pneumopathie et oedème pulmonaire)</td> </tr> <tr> <td><i>Affections gastrointestinales:</i></td> <td>Fréquence indéterminée:</td> <td>pancréatite, anorexie, diarrhée, constipation, irritation gastrique, sialadénite, perte d'appétit</td> </tr> <tr> <td><i>Affections du rein et des voies urinaires :</i></td> <td>Fréquence indéterminée:</td> <td>néphrite interstitielle, altération de la fonction rénale</td> </tr> <tr> <td><i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané:</i></td> <td>Fréquence indéterminée:</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td><i>Affections musculosquelettiques et systémiques:</i></td> <td>Fréquence indéterminée:</td> <td>faiblesse, spasme musculaire</td> </tr> <tr> <td><i>Affections vasculaires:</i></td> <td>Fréquence</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	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 oedème 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		<p>RQ 01/10/2008</p> <p>Ajout Rectificatif Juillet 2012</p>
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 oedème 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																																					

<p>angéites nécrosantes (vasculaires et cutanées), réactions de type loupus érythémateux disséminé, aggravation d'un loupus érythémateux cutané, réaction de photosensibilisation, rash, urticaire</p> <p><u>Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os :</u> Faiblesse, spasme musculaire</p> <p><u>Troubles rénaux et urinaires :</u> Néphrite interstitielle, altération de la fonction rénale</p> <p><u>Troubles généraux et accidents liés au site d'injection :</u> Fièvre</p> <p><u>Investigations :</u> Déséquilibre électrolytique (dont hypokaliémie et hyponatrémie, cf. Mises en garde), hyperuricémie, glycosurie, hyperglycémie, augmentation du cholestérol et des triglycérides.</p> <p>Les événements indésirables dose-dépendants de l'hydrochlorothiazide (particulièrement les déséquilibres électrolytiques) peuvent être majorés lors d'une augmentation de la dose d'hydrochlorothiazide.</p>	indéterminée: hypotension orthostatique	
	<p><i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i></p> <p>Fréquence indéterminée: fièvre</p>	
	<p><i>Affections hépatobiliaires:</i></p> <p>Fréquence indéterminée: ictère (ictère cholestatique intra-hépatique)</p>	
	<p><i>Affections psychiatriques:</i></p> <p>Fréquence indéterminée: dépression, troubles du sommeil</p>	
	<p>Les événements indésirables dose-dépendants de l'hydrochlorothiazide (particulièrement les déséquilibres électrolytiques) peuvent être majorés lors d'une augmentation de la dose d'hydrochlorothiazide.</p>	