

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrEDARBYCLOR^{MD}

Comprimés d'azilsartan médoxomil et de chlorthalidone
(azilsartan médoxomil sous forme de potassium et chlorthalidone)

40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg, à l'oral

Antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II et diurétique de type thiazidique

Bausch Health, Canada Inc.
2150 boulevard St-Elzéar ouest
Laval, Québec
H7L 4A8

Date d'approbation initiale:
3 décembre 2012

Date de révision :
12 juillet 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 246568

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucunes au moment de l'approbation.

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ «MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 7	
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament	13
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	13
8.3 Effets indésirables identifiés peu courantes observées au cours des essais cliniques	14
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	15
8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	16

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.4	Interactions médicament-médicament.....	16
9.5	Interactions médicament-aliment.....	29
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	29
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	29
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	29
10.1	Mode d'action.....	29
10.2	Pharmacodynamique	30
10.3	Pharmacocinétique	31
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	34
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	35
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		36
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	36
14	ESSAIS CLINIQUES	38
14.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	38
14.2	Résultats de l'étude.....	38
15	MICROBIOLOGIE	42
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	42
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		46

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

- EDARBYCLOR (azilsartan médoxomil/chlorthalidone) est indiqué pour le traitement initial de l'hypertension essentielle grave lorsque le bienfait d'une réduction rapide de la pression artérielle est supérieur au risque associé à l'instauration d'un traitement d'association (*voir* ESSAIS CLINIQUES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Le choix d'EDARBYCLOR comme traitement initial pour l'hypertension essentielle grave doit s'appuyer sur une évaluation des bienfaits et risques potentiels, notamment sur la capacité éventuelle du patient à tolérer la dose de départ d'EDARBYCLOR.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'EDARBYCLOR chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, EDARBYCLOR n'est pas indiqué chez cette population de patients.

1.2 Personnes âgées

Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées ne peut pas être écartée.

2 CONTRE-INDICATIONS

EDARBYCLOR (azilsartan médoxomil/chlorthalidone) est contre- indiqué:

- chez les patients présentant une hypersensibilité à l'azilsartan médoxomil ou à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composés du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, consultez la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.
- chez les patients présentant une hypersensibilité à d'autres médicaments dérivés des sulfamides, en raison de la présence de chlorthalidone;
- chez les patients atteints d'anurie;
- chez les patients présentant une hyponatrémie réfractaire;
- avec une utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou type 2) ou d'insuffisance rénale modérée à grave ($\text{TFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] et Rénal, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).
- chez les femmes enceintes (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).
- chez les femmes qui allaitent (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent).

3 ENCADRÉ «MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation des antagonistes des récepteurs (AT1) de l'angiotensine (ARA) pendant la grossesse peut causer des lésions au fœtus ou même entraîner la mort du fœtus. Lorsqu'une grossesse est détectée, le traitement par EDARBYCLOR (azilsartan médoxomil) doit être interrompu le plus rapidement possible (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Gériatrie

Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées ne peut pas être écartée.

Insuffisance hépatique

EDARBYCLOR n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave et son utilisation n'est donc pas recommandée chez ce groupe de patients. Étant donné que l'exposition totale est augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, la prudence est de rigueur et il est recommandé de diminuer la dose de départ chez les patients atteints de maladies du foie, la dose maximale de 80 mg d'EDARBYCLOR ne devant pas être dépassée. La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'une maladie du foie, en particulier chez les patients présentant des troubles d'obstruction des voies biliaires, car l'azilsartan est en majorité éliminé dans la bile.

Insuffisance rénale

La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave et d'une IRT, car aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'EDARBYCLOR chez ces patients. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Déplétion volémique ou sodée

La déplétion volémique et/ou sodée doit être corrigée avant l'administration d'EDARBYCLOR.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

EDARBYCLOR (azilsartan médoxomil/chlorthalidone) est disponible sous forme de comprimés à 40 mg/12,5 mg, à 80 mg/12,5 mg et à 40 mg/25 mg. L'effet antihypertenseur d'EDARBYCLOR dépend de la dose des deux composants.

La dose de départ recommandée pour les adultes est de 40 mg/12,5 mg par voie orale une fois par jour. L'effet antihypertenseur survient en grande partie dans les deux premières semaines et la dose peut donc être augmentée après 2 à 4 semaines au besoin pour maîtriser la pression

artérielle. La dose efficace maximale d'EDARBYCLOR est de 40 mg/25 mg.

Traitement initial

EDARBYCLOR peut être utilisé comme traitement initial chez les patients atteints d'hypertension essentielle grave si la pression artérielle a peu de chances d'être maîtrisée avec un seul agent.

La posologie doit être individualisée. Selon la réponse de la pression artérielle, la dose peut être ajustée à intervalles de 2 à 4 semaines.

La dose recommandée d'EDARBYCLOR est d'un comprimé une fois par jour. Il n'est pas recommandé de prendre plus d'un comprimé par jour.

EDARBYCLOR peut être pris avec ou sans aliments (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

4.5 Dose oubliée

Si une dose d'EDARBYCLOR est oubliée à l'heure habituelle de prise, elle doit être prise aussitôt que possible. Toutefois, si le moment de la prochaine prise est trop proche, il faut sauter la dose oubliée et continuer le traitement à partir de la prochaine dose prévue. Il est déconseillé de prendre une dose double.

5 SURDOSAGE

Azilsartan médoxomil

Les données disponibles sont limitées en ce qui concerne le surdosage chez l'humain. Les manifestations les plus probables du surdosage sont l'hypotension et la tachycardie. Une bradycardie peut se manifester en cas de stimulation parasympathique (vagale). En cas d'hypotension symptomatique, un traitement de soutien doit être instauré.

L'azilsartan n'est pas éliminé de la circulation générale au cours de l'hémodialyse.

Chlorthalidone

Les symptômes d'un surdosage aigu comprennent nausées, faiblesse, étourdissements et déséquilibres électrolytiques.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau - Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg et 40 mg/25 mg	Crospovidone, oxyde de fer rouge, acide fumarique, hydroxypropylcellulose, hypromellose 2910, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol 8000, encre d'imprimerie grise F1, hydroxyde de sodium, talc et dioxyde de titane

Description

EDARBYCLOR est présenté sous forme de comprimés d'association à dose fixe de diverses teintes de rouge dans les concentrations suivantes :

- **40 mg/12,5 mg** : comprimés enrobés biconvexes, ronds, rouge pâle, d'environ 9,7 mm de diamètre, portant les inscriptions « A/C » et « 40/12.5 » sur une face. Chaque comprimé contient 42,68 mg d'azilsartan médoxomil (sous forme de potassium) (équivalent à 40 mg d'azilsartan médoxomil) et 12,5 mg de chlorthalidone. Disponible en boîtes contenant 1 plaquette de 7 comprimés ou 2 plaquettes de 14 comprimés chacune.
- **80 mg/12,5 mg** : comprimés enrobés biconvexes, ovales, rouge pâle, d'environ 14,2 x 8,2 mm, portant les inscriptions « A/C » et « 80/12.5 » sur une face. Chaque comprimé contient 85,36 mg d'azilsartan médoxomil (sous forme de potassium) (équivalent à 80 mg d'azilsartan médoxomil) et 12,5 mg de chlorthalidone. Disponible en boîtes contenant 2 plaquettes de 14 comprimés chacune.
- **40 mg/25 mg** : comprimés enrobés biconvexes, ronds, rouge clair, d'environ 9,7 mm de diamètre, portant les inscriptions « A/C » et « 40/25 » sur une face. Chaque comprimé contient 42,68 mg d'azilsartan médoxomil (sous forme de potassium) (équivalent à 40 mg d'azilsartan médoxomil) et 25 mg de chlorthalidone. Disponible en boîtes contenant 2 plaquettes de 14 comprimés chacune.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cardiovasculaire

Hypotension chez les patients présentant une déplétion volémique ou sodée

Une hypotension symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par EDARBYCLOR chez les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est activé, notamment chez les patients présentant une déplétion volémique ou sodée (p. ex., les patients prenant de fortes doses de diurétiques). L'affection doit être corrigée avant l'administration d'EDARBYCLOR, ou le traitement doit être mis en œuvre sous surveillance médicale étroite. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et, au besoin, recevoir une perfusion intraveineuse de solution physiologique salée. Une réponse

hypotensive temporaire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui peut en général être continué sans difficulté une fois que la pression artérielle s'est stabilisée.

Des considérations similaires s'appliquent aux patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique ou d'une maladie cérébrovasculaire, chez qui une baisse excessive de la pression artérielle peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Sténose valvulaire

On craint pour des raisons théoriques que les patients atteints de sténose aortique puissent présenter un risque particulier de perfusion coronarienne réduite, parce que leur postcharge n'est pas aussi importante.

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

Il existe des données indiquant que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) comme EDARBYCLOR, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec l'aliskirène, augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez des patients atteints de diabète sucré (type 1 ou type 2) ou d'insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation d'EDARBYCLOR en concomitance avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

En outre, l'administration concomitante d'ARA, y compris EDARBYCLOR, avec d'autres agents bloquant le SRA, comme les IECA ou les médicaments à base d'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez d'autres patients puisqu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Endocrinien / Métabolisme

Pour les effets d'EDARBYCLOR sur le système endocrinien et sur le métabolisme, *voir* Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.

Déséquilibres électrolytiques

EDARBYCLOR peut provoquer une hyponatrémie. Il faut surveiller les électrolytes sériques périodiquement.

Chlorthalidone

Hypokaliémie

Comme les autres diurétiques, la chlorthalidone peut causer une hypokaliémie, en particulier avec forte diurèse en présence de cirrhose grave ou en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'hormone adrénocorticotrope (ACTH).

L'interférence avec un apport adéquat d'électrolytes par voie orale va également contribuer à l'hypokaliémie. La digitalisation peut exagérer les effets métaboliques de l'hypokaliémie, en particulier quant à l'activité du myocarde.

Hypochlorémie

Tout déficit en chlorure est généralement léger et ne requiert habituellement pas de traitement particulier, sauf dans des circonstances extraordinaires (notamment en cas de maladie hépatique ou rénale).

Hyponatrémie

Une hyponatrémie par dilution peut survenir chez les patients œdémateux par temps chaud; le traitement qui convient est une restriction de l'apport en eau plutôt que l'administration de sel, sauf dans de rares cas où l'hyponatrémie met la vie du patient en danger. En cas de déplétion sodée, il faut opter pour un traitement de remplacement approprié.

Hyperuricémie ou goutte

Chez certains patients, la chlorthalidone peut occasionner une hyperuricémie ou provoquer une goutte franche.

Hypomagnésémie

Les diurétiques de type thiazidique augmentent l'excrétion urinaire du magnésium et peuvent donc entraîner une hypomagnésémie. Les médicaments de type thiazidique diminuent l'excrétion de calcium.

Immunitaire

Œdème de Quincke

Azilsartan médoxomil

On a signalé un cas d'œdème de Quincke qui pourrait être lié à l'utilisation de l'azilsartan médoxomil. Des cas d'œdème de Quincke ont été signalés avec d'autres ARA. Il existe un risque d'œdème de Quincke avec l'utilisation de l'azilsartan médoxomil. En cas d'œdème de Quincke au niveau du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue ou de la glotte, le traitement par l'azilsartan médoxomil doit être arrêté immédiatement; le patient doit être traité conformément aux soins médicaux acceptés et surveillé attentivement jusqu'à la disparition des signes et des symptômes.

Il ne faut pas administrer EDARBYCLOR aux patients qui présentent une hypersensibilité connue (anaphylaxie) ou un œdème de Quincke en réponse aux ARA.

Lupus érythémateux disséminé

Chlorthalidone

La possibilité d'une exacerbation ou d'une activation du lupus érythémateux disséminé a été signalée avec les diurétiques thiazidiques, qui sont apparentés structurellement à la chlorthalidone. Toutefois, aucun cas de lupus érythémateux disséminé n'a été signalé après l'administration de chlorthalidone.

Hépatique/biliaire/pancréatique

EDARBYCLOR n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave et son utilisation n'est donc pas recommandée chez ce groupe de patients. Étant donné que l'exposition totale est augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, la prudence est de rigueur et il est recommandé de diminuer la dose de départ chez les patients atteints de maladies du foie, la dose maximale ne devant pas être dépassée. La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'une maladie du foie, en particulier chez les patients présentant des troubles d'obstruction des voies biliaires, car l'azilsartan est en majorité éliminé dans la bile (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Considérations périopératoires

Les effets antihypertenseurs du médicament peuvent être renforcés après une sympathectomie.

Ophthalmologie

Myopie aiguë et glaucome secondaire par fermeture de l'angle

La chlorthalidone est un diurétique de type thiazidique contenu dans EDARBYCLOR.

Les diurétiques thiazidiques, qui sont des sulfamides, peuvent causer une réaction idiosyncratique entraînant une myopie aiguë temporaire et un glaucome aigu par fermeture de l'angle. Les symptômes comprennent l'apparition brutale d'une baisse de l'acuité visuelle ou de douleurs oculaires dans les heures ou la semaine suivant le début du traitement. S'il n'est pas traité, le glaucome par fermeture de l'angle risque d'entraîner une perte de vision permanente. Le principal traitement consiste à interrompre le plus rapidement possible l'administration de diurétique thiazidique. Il faut parfois envisager rapidement un traitement médical ou chirurgical si la pression intraoculaire n'est pas maîtrisée. Les facteurs de risque dans l'apparition du glaucome par fermeture de l'angle peuvent comprendre des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Aucune expérience n'est menée quant à l'utilisation d'EDARBYCLOR chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Rénal

EDARBYCLOR n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Azilsartan médoxomil

Puisque EDARBYCLOR inhibe le SRAA, on peut s'attendre à des modifications de la fonction rénale chez les personnes sensibles traitées par EDARBYCLOR. Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du SRAA (p. ex., les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive grave, une sténose de l'artère rénale ou une déplétion volémique), le traitement par des IECA et des ARA a été associé à une oligurie et/ou une azotémie évolutive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Des effets similaires ne peuvent être exclus chez les patients traités par EDARBYCLOR (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

L'utilisation d'ARA – y compris EDARBYCLOR – ou d'IECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à

grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m²) (*voir* CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

Des augmentations de la créatinine sérique ou de l'azote uréique du sang ont été signalées lors d'études sur des IECA menées auprès de patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale. EDARBYCLOR n'a pas fait l'objet d'une utilisation à long terme chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, mais on peut s'attendre à des résultats similaires avec EDARBYCLOR.

L'utilisation d'EDARBYCLOR devrait inclure une évaluation appropriée de la fonction rénale.

La prudence est de rigueur chez les patients hypertendus atteints d'une insuffisance rénale grave ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT) car aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'EDARBYCLOR chez ces patients. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Aucune expérience n'est menée quant à l'utilisation d'EDARBYCLOR chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Chlorthalidone

Chez les patients insuffisants rénaux, la chlorthalidone peut provoquer une azotémie. Les effets cumulatifs du médicament peuvent apparaître en cas d'insuffisance rénale. En cas d'augmentation de l'azote uréique du sang mettant en évidence une insuffisance rénale progressive, il est nécessaire de procéder à une évaluation prudente du traitement par EDARBYCLOR et d'envisager l'interruption ou l'arrêt du traitement diurétique.

Sensibilité/résistance

Chlorthalidone

Des réactions de sensibilité peuvent survenir chez les patients présentant des antécédents d'allergie ou d'asthme.

La photosensibilisation a rarement été signalée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Azilsartan médoxomil

Les médicaments qui agissent directement sur le SRAA peuvent entraîner une morbidité et la mort fœtale et néonatale lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte. Si une grossesse est détectée, le traitement par EDARBYCLOR doit être interrompu le plus rapidement possible.

L'utilisation d'ARA est contre-indiquée pendant la grossesse (*voir* CONTRE-INDICATIONS). Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IECA (une autre classe de produits thérapeutiques interférant avec le SRAA) durant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Compte tenu des données disponibles actuellement sur le risque avec les ARA, des risques similaires peuvent exister pour

EDARBYCLOR. Il est recommandé aux patientes qui planifient une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil d'innocuité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par des ARA doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un autre traitement sera entrepris.

L'utilisation d'ARA au cours des deuxième et troisième trimestre de la grossesse est connue pour induire une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Les nouveau-nés ayant été exposés in utero aux ARA doivent être surveillés étroitement pour détecter les signes d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il convient de veiller au maintien de la pression artérielle et de la perfusion rénale. Une exsanguino-transfusion ou une dialyse peuvent être nécessaires pour inverser l'hypotension et/ou comme traitement de substitution en cas d'insuffisance rénale; toutefois, l'expérience est limitée en ce qui concerne ces procédures, qui n'ont pas été associées à un bienfait clinique significatif. L'azilsartan n'est pas éliminé de la circulation générale au cours de l'hémodialyse.

Données chez les animaux

Azilsartan médoxomil

L'administration d'azilsartan médoxomil à des rates gravides entre le jour 6 de la gestation et le jour 21 de la lactation à raison de 10 mg/kg/jour a produit des effets indésirables sur la viabilité des progénitures, un retard de l'éruption des incisives et une dilatation du bassin accompagnée d'une hydronéphrose. Cette dose orale a été associée à une exposition systémique (ASC) à l'azilsartan chez des rates non gravides environ 4,5 fois plus élevée que l'exposition systémique chez l'humain avec 80 mg/jour. Lorsqu'il est administré du jour 6 au jour 17 ou 18 de la gestation, une toxicité embryofœtale a été observée à des doses d'azilsartan médoxomil de 1 000 mg/kg/jour chez des rates (dilatation du bassin et côtes surnuméraires courtes) et de 50 mg/kg/jour chez les lapins (perte post-implantation, décès d'embryons et de fœtus et diminution du nombre de fœtus vivants). L'exposition systémique à l'azilsartan avec la dose « sans effet indésirable » (100 mg/kg/jour chez le rat et 30 mg/kg/jour chez le lapin) a été estimée à 20 et à 9 fois l'exposition atteinte chez l'humain recevant 80 mg/jour.

Chlorthalidone

Les diurétiques thiazidiques traversent la barrière placentaire et apparaissent dans le sang ombilical. Les risques comprennent une jaunisse fœtale ou néonatale, une thrombocytopénie fœtale ou néonatale et parfois d'autres effets indésirables qui ont été observés chez l'adulte.

7.1.2 Allaitement

On ignore si l'azilsartan médoxomil est excrété dans le lait humain, mais on en a trouvé dans le lait de rates en lactation. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain et en raison du risque de réactions indésirables chez les nourrissons allaités, il faut décider s'il convient d'arrêter l'allaitement ou le traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'EDARBYCLOR chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, EDARBYCLOR n'est pas indiqué chez cette population de patients.

7.1.4 Personnes âgées

Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées ne peut pas être écartée.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité d'EDARBYCLOR a été évaluée chez plus de 3 900 patients atteints d'hypertension; plus de 700 patients ont été traités pendant au moins 6 mois et plus de 280 pendant au moins 1 an. Les effets indésirables ont généralement été légers et de nature temporaire.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Les effets indésirables fréquents survenus dans le cadre de l'essai à plan factoriel chez au moins 1 % des patients traités par EDARBYCLOR et dont la fréquence était supérieure à celle observée avec l'azilsartan médoxomil ou la chlorthalidone sont présentés au Tableau .

Tableau 1 - Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients traités par EDARBYCLOR et dont la fréquence est supérieure à celle observée avec l'azilsartan médoxomil ou la chlorthalidone

Terme privilégié	Azilsartan médoxomil 20, 40, 80 mg (n = 470)	Chlorthalidone 12,5; 25 mg (n = 316)	EDARBYCLOR 40/12,5; 80/12,5; 40/25 mg/mg (n = 455)
Étourdissements	1.7%	1.9%	8.8%
Fatigue	0.6%	1.3%	2.4%
Spasmes musculaires	0.4%	0.3%	1.1%
Hypotension	0.2%	0.3%	1.5%

Des abandons en raison d'effets indésirables (EI) ont eu lieu chez 7,9 % des sujets traités par les doses recommandées d'EDARBYCLOR comparativement à 3,2 % des sujets traités par l'azilsartan médoxomil et à 3,2 % des sujets traités par la chlorthalidone. La raison la plus souvent évoquée pour justifier l'arrêt du traitement par EDARBYCLOR était l'augmentation de la créatinine dans le sang.

8.3 Effets indésirables identifiés peu courants observés au cours des essais cliniques

Les autres effets indésirables qui ont été signalés chez les sujets traités par EDARBYCLOR au cours des essais cliniques contrôlés, à double insu et à répartition aléatoire sont les suivants :

- **Troubles des systèmes sanguin et lymphatique** : anémie
- **Troubles cardiaques**: palpitations, tachycardie
- **Troubles de l'oreille et du labyrinthe** : vertiges
- **Troubles de la vue**: vision trouble
- **Troubles gastro-intestinaux** : douleurs abdominales hautes, constipation, diarrhée, bouche sèche, dyspepsie, vomissements
- **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hypokaliémie, hyponatrémie, hyponatrémie
- **Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs** : arthralgie, douleurs dans les extrémités, rhabdomyolyse
- **Troubles du système nerveux** : étourdissements orthostatiques, céphalées, somnolence, syncope
- **Troubles rénaux et urinaires** : insuffisance rénale
- **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins** : dysfonction érectile
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : toux, dyspnée
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : hyperhidrose, nécrolyse épidermique toxique
- **Troubles vasculaires** : hypertension, hypotension

Le profil d'effets indésirables obtenu à partir de 52 semaines de traitement d'association en étude ouverte avec EDARBYCLOR (azilsartan médoxomil et chlorthalidone) était comparable à celui observé au cours des essais à double insu contrôlés par témoin actif.

Dans le cadre de trois études de détermination des doses à double insu, contrôlées par témoin actif, dans lesquelles les doses d'EDARBYCLOR étaient augmentées de manière progressive, les effets indésirables et les abandons en raison d'effets indésirables étaient moins fréquents que lors de l'essai factoriel à dose fixe.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

EDARBYCLOR

Dans le cadre de l'essai à plan factoriel, des variations pertinentes sur le plan clinique des paramètres de laboratoire standard étaient rares avec l'administration d'EDARBYCLOR aux doses recommandées.

Paramètres rénaux

L'augmentation de la créatinine dans le sang est un effet pharmacologique connu des inhibiteurs du SRAA, notamment les ARA et les IECA; cet effet dépend de l'amplitude de la baisse de pression artérielle. L'incidence des augmentations consécutives de la créatinine d'au moins 50 % par rapport aux valeurs initiales et plus élevées que la limite supérieure de la normale (LSN) était de 2,0 % chez les sujets traités par les doses recommandées d'EDARBYCLOR, comparativement à 0,4 % avec l'azilsartan médoxomil et à 0,3 % avec la chlorthalidone. Les élévations du taux de créatinine étaient généralement temporaires ou non progressives et réversibles, et associées à de fortes baisses de la pression artérielle.

Des élévations moyennes du taux d'azote uréique du sang ont été observées avec EDARBYCLOR (5,1 mg/dL) comparativement à l'azilsartan médoxomil (1,5 mg/dL) et à la chlorthalidone (2,5 mg/dL).

Des diminutions moyennes du rapport albumine/créatinine dans l'urine ont été observées avec EDARBYCLOR, la chlorthalidone et l'azilsartan médoxomil.

Potassium

Chez les patients présentant des taux de potassium normaux au départ, une diminution à des taux faibles (moins de 3,4 mMol/L) a été observée chez 1,3 % des patients traités par EDARBYCLOR, 0,9 % des patients traités par l'azilsartan médoxomil et 13,4 % des patients traités par la chlorthalidone. L'hypokaliémie est un effet indésirable dépendant de la dose connu des diurétiques, notamment de la chlorthalidone; l'incidence de l'hypokaliémie était la plus élevée avec la chlorthalidone (7,3 %), mais elle diminuait lorsque la chlorthalidone était en association avec l'azilsartan médoxomil dans EDARBYCLOR (1,1 %).

Autres électrolytes

De petites diminutions moyennes du sodium sérique ont été observées. Il n'y a pas eu de variations significatives sur le plan clinique pour le magnésium et le calcium.

Hémoglobine/hématocrite

Des diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la numération des globules rouges ont été observées chez $\leq 1,0$ % des sujets traités par EDARBYCLOR, chez $\leq 0,2$ % des sujets traités par l'azilsartan médoxomil et chez aucun des sujets traités par la chlorthalidone. Des anomalies marquées des numérations de plaquettes et de leucocytes (basses ou élevées) ont été observées chez $\leq 0,3$ % des sujets.

Tests de la fonction hépatique

Les élévations des enzymes hépatiques ont été peu fréquentes.

Métabolisme

Des augmentations moyennes des taux d'acide urique, de triglycérides et de glucose ont été observées. Il n'y a pas eu de variations significatives sur le plan clinique pour le cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL) et à lipoprotéines de basse densité (LDL).

De plus, les anomalies de laboratoire suivantes ont été signalées comme effets indésirables chez au moins 0,3 % des sujets : augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (AST), diminution du taux de chlorure sanguin, augmentation de la créatine-kinase dans le sang, augmentation de la créatinine dans le sang, augmentation de la glycémie, diminution du potassium dans le sang, augmentation du potassium dans le sang, diminution du sodium dans le sang, augmentation de l'urée dans le sang, augmentation de l'acide urique dans le sang, augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase.

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés pendant l'utilisation d'EDARBYCLOR après son approbation. Puisque ces effets sont déclarés sur une base volontaire par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ni d'établir une relation de cause à effet avec une exposition au médicament.

- **Troubles gastro-intestinaux** : nausées
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : œdème de Quincke, prurit, éruption
- **Troubles du système nerveux**: syncope, perte de conscience

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

EDARBYCLOR

Les paramètres pharmacocinétiques de l'azilsartan médoxomil et de la chlorthalidone ne sont pas modifiés lorsque les médicaments sont administrés en concomitance.

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été menée entre EDARBYCLOR et d'autres médicaments, mais des études ont été menées avec l'azilsartan médoxomil et la chlorthalidone.

Azilsartan médoxomil

Les médicaments figurant dans ce tableau proviennent de rapports de cas ou d'études sur les interactions médicamenteuses, ou d'interactions possibles en raison de l'ampleur et de la gravité prévues de l'interaction (p. ex., pour ceux identifiés comme étant contre-indiqués).

Tableau 3 – Interaction médicament-médicaments potentielles et établies

Azilsartan médoxomil

Nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant le potassium sérique	C	L'azilsartan diminue la production d'aldostérone.	Les diurétiques épargnant le potassium ou les suppléments de potassium ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie confirmée et avec une surveillance fréquente du potassium sérique. Les substituts de sel contenant du potassium devraient également être utilisés avec prudence. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut atténuer tout effet que peut avoir l'azilsartan sur le potassium sérique.

Amlodipine	EC	L'administration concomitante d'azilsartan médoxomil et d'amlodipine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'amlodipine ou de l'azilsartan, mais elle entraîne une diminution isolée et temporaire de la pression artérielle systolique.	Une hypotension symptomatique est possible avec l'utilisation concomitante d'azilsartan médoxomil et d'amlodipine.
Antiacides	EC	Lors d'une étude à court terme, l'administration concomitante d'azilsartan médoxomil et de liquide antiacide a entraîné une petite diminution (18 %) de l'ASC(0-inf) de l'azilsartan et du délai avant le T _{max} (1,5 heure). Il n'y a pas de changement de la C _{max} de l'azilsartan.	-
Mélange de caféine, midazolam, tolbutamide, dextrométhorphan e, fexofénadine	EC	L'azilsartan administré à 40 mg pendant 5 jours n'a pas d'effet cliniquement significatif (inhibition ou induction) sur les cytochromes P1A2, P2C9, P2D6, P3A4 ou sur l'activité de la glycoprotéine P.	-

	EC	L'azilsartan médoxomil administré à 80 mg pendant 5 jours n'a pas d'effet cliniquement significatif (inhibition ou induction) sur les cytochromes P1A2, P2C9, P2D6 ou P3A4. L'ASC et la valeur C _{max} de la fexofénadine ont diminué de plus de 25 %, mais le délai T _{max} n'a pas changé.	L'utilisation d'azilsartan médoxomil peut avoir un effet sur la glycoprotéine P, mais l'effet clinique n'est pas connu.
Digoxine	EC	Aucune variation pharmacocinétique significative n'a été observée après l'administration concomitante d'azilsartan médoxomil et de digoxine, un substrat de la glycoprotéine P.	-

<p>Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskirène</p>	<p>EC</p>	<p>Le double blocage du système rénine-angiotensine avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m²) et n'est généralement pas recommandé chez d'autres patients puisqu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.</p>	<p>Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA).</p>
<p>Fluconazole</p>	<p>EC</p>	<p>L'administration concomitante d'azilsartan et de fluconazole (un inhibiteur puissant du CYP2C9/CYP2C19) augmente l'ASC(0-inf) plasmatique de l'azilsartan de 42 %, la C_{max} de 14 % et l'exposition urinaire U_x (0-24) de 48 %. Il n'y a aucun effet significatif sur les valeurs T_{1/2} (13,0 h p/r à 12,2 h) ou T_{max} (1,73 h p/r à 1,76 h) de l'azilsartan.</p>	<p>Il se peut que le CYP2C9/CYP2C19 intervienne dans le métabolisme de l'azilsartan médoxomil, mais l'effet clinique n'est pas connu.</p>

Glyburide	EC	L'administration concomitante d'azilsartan et de glyburide n'a pas d'effet sur l'ASC et la C _{max} du glyburide. Le délai T _{max} du glyburide est avancé de 30 minutes.	-
Kétoconazole	EC	L'administration concomitante d'azilsartan et de kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) réduit l'ASC(0-inf) plasmatique de l'azilsartan de 21 % et la C _{max} de 32 %. Les valeurs de T _{max} sont retardées d'une heure (3,21 h p/r à 2,06 h).	Il se peut que le CYP3A4 intervienne dans le métabolisme de l'azilsartan médoxomil, mais l'effet clinique n'est pas connu.
Sels de lithium	T	Il se peut que la clairance du lithium soit diminuée.	Les taux sériques de lithium doivent être surveillés attentivement si des sels de lithium sont administrés.

Metformine	EC	<p>L'administration concomitante d'azilsartan et de metformine ne modifie pas l'ASC ni la valeur C_{max} de l'azilsartan. Le délai T_{max} de l'azilsartan est retardé de 30 minutes.</p> <p>L'administration concomitante entraîne une diminution de 20 % de l'ASC de la metformine et une diminution de 18 % de la C_{max} de la metformine. Le délai T_{max} de la metformine ne change pas.</p>	-
------------	----	---	---

AINS (agents anti-inflammatoires non stéroïdiens)	T	<p>Chez les patients âgés présentant une déplétion volémique (notamment les patients traités par des diurétiques) ou une fonction rénale compromise, l'administration concomitante d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, et d'ARA, y compris l'azilsartan, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, notamment une éventuelle insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont généralement réversibles.</p> <p>L'effet antihypertenseur des ARA, notamment de l'azilsartan, peut être atténué par les AINS, notamment par les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.</p>	La fonction rénale doit être surveillée périodiquement chez les patients traités par de l'azilsartan et un AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.
Pioglitazone	EC	L'administration concomitante n'a pas d'effet sur l'ASC ou le délai T_{max} de l'azilsartan ou de la pioglitazone. La valeur C_{max} de la pioglitazone augmente de 14 %; la valeur C_{max} de l'azilsartan ne change pas.	-

Warfarine	EC	L'administration concomitante n'a pas d'effet sur l'ASC ou la valeur C_{max} de la warfarine. Aucun changement n'a été observé dans les paramètres pharmacodynamiques (temps de Quick ou RIN). Le délai T_{max} de la warfarine S était avancé de 15 minutes; aucun changement n'a été observé pour ce qui est du délai T_{max} de la warfarine S.	-
-----------	----	--	---

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Chlorthalidone

Nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Alcool, barbituriques et narcotiques	C	Peuvent accentuer l'hypotension orthostatique.	Éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, en particulier au début du traitement.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller le taux sérique de potassium.

<p>caféine, midazolam, tolbutamide, dextrométhorphan e, fexofénadine</p>	<p>EC</p>	<p>La rétention de sodium et d'eau reliée aux AINS inhibe les effets diurétiques et antihypertenseur des diurétiques thiazidiques.</p> <p>L'inhibition des prostaglandines rénales provoquée par les AINS et entraînant une réduction de l'apport sanguin vers les reins ainsi que la réduction du TFG provoquée par les diurétiques thiazidiques pourraient mener à une insuffisance rénale aiguë. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque pourraient présenter un risque particulièrement élevé.</p>	<p>Si l'association médicamenteuse est nécessaire, surveiller attentivement la fonction rénale, le taux sérique de potassium et la pression artérielle. Des ajustements posologiques pourraient être nécessaires.</p>
<p>Antinéoplasiques, notamment la cyclophosphamide et le méthotrexate</p>	<p>C</p>	<p>L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accentuer leurs effets myélosupresseurs.</p>	<p>Surveiller attentivement l'état hématologique des patients recevant cette association médicamenteuse. Un ajustement de la dose des agents cytotoxiques pourrait être nécessaire.</p>

Carbamazépine	C	La carbamazépine peut provoquer une hyponatrémie significative sur le plan clinique. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques pourrait potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller le taux sérique de sodium. Administrer avec prudence.
Chélateurs des acides biliaires, p. ex. cholestyramine et colestipol	EC	Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans les intestins et en réduisent l'absorption de 43 à 85 %. L'administration d'un diurétique thiazidique 4 heures après celle d'un chélateur des acides biliaires entraînait une réduction de l'absorption de 30 à 35 % de l'hydrochlorothiazide.	Administrer le diurétique thiazidique de 2 à 4 heures avant le chélateur des acides biliaires ou 6 heures après, et maintenir une séquence d'administration constante. Surveiller la pression artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique au besoin. Il n'y a pas eu de variations significatives sur le plan clinique pour le cholestérol HDL et LDL.
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Une déplétion intensifiée des électrolytes, en particulier une hypokaliémie, peut survenir.	Surveiller le potassium sérique et ajuster la médication au besoin.
Digoxine	EC	Des déséquilibres électrolytiques provoqués par les diurétiques thiazidiques, p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, augmentent le risque d'intoxication par la digoxine, pouvant mener à des événements d'arythmie mortels.	L'administration concomitante de chlorthalidone et de digoxine doit se faire avec prudence. Surveiller attentivement les taux d'électrolytes et de digoxine. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster la dose de digoxine ou des diurétiques thiazidiques, au besoin.

Glucosides digitaliques	T	L'hypokaliémie provoquée par l'action de la chlorthalidone peut exacerber l'arythmie cardiaque induite par les glucosides digitaliques.	L'administration concomitante de chlorthalidone et de glucosides digitaliques doit se faire avec prudence.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS, notamment le citalopram, l'escitalopram, et la sertraline)	T, C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques pourrait potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller le taux sérique de sodium. Administrer avec prudence.
Lithium	EC	La clairance rénale du lithium étant réduite par la chlorthalidone, le risque de toxicité au lithium augmente.	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques et de lithium n'est généralement pas recommandée. Si cette association médicamenteuse est jugée nécessaire, réduire la dose de lithium de 50 % et en surveiller les taux étroitement.
Médicaments antidiabétiques (p. ex., hypoglycémiantes oraux et insuline)	EC	L'hyperglycémie provoquée par les diurétiques thiazidiques pourrait nuire à la maîtrise glycémique. Une déplétion en potassium sérique accentue l'intolérance au glucose.	Surveiller la maîtrise glycémique, administrer des suppléments de potassium si nécessaire (de manière à maintenir des taux sériques de potassium appropriés) et ajuster la dose des antidiabétiques au besoin.

<p>Médicaments contre la goutte, notamment l'allopurinol (inhibiteur de la xanthine oxydase) et le probénécide (agent uricosurique)</p>	<p>T, EC</p>	<p>L'hyperuricémie induite par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise des symptômes de la goutte par l'allopurinol et le probénécide.</p> <p>L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques et d'allopurinol peut entraîner une hausse de l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.</p>	<p>Un ajustement posologique du médicament contre la goutte peut être nécessaire.</p>
<p>Médicaments qui altèrent la motilité gastro-intestinale, p. ex. les anticholinergiques comme l'atropine et les agents pro cinétiques comme la métoclopramide et le dompéridone</p>	<p>EC, T</p>	<p>Les agents anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques, en raison d'une diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. Inversement, les agents pro cinétiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.</p>	<p>Un ajustement de la dose des diurétiques thiazidiques pourrait être nécessaire.</p>
<p>Relaxants musculaires de la famille des curares, p. ex. tubocurare</p>	<p>C</p>	<p>Les médicaments de type thiazidique pourraient entraîner une augmentation de la réponse à certains relaxants musculaires, notamment les dérivés du curare.</p>	<p>-</p>

Suppléments de calcium ou de vitamine D.	C	Risque accru d'hypercalcémie et de toxicité au calcium. Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion rénale du calcium et augmentent la libération de calcium des os. De fortes doses chroniques de calcium peuvent entraîner une hypercalcémie.	Surveiller le calcium sérique, en particulier en cas d'administration concomitante de doses élevées de suppléments de calcium, ainsi que l'apparition de signes d'hypercalcémie. Il peut être nécessaire de réduire les doses ou d'interrompre les suppléments de calcium et de vitamine D.
Topiramate	EC	Hypokaliémie par effet cumulatif. Les médicaments de type thiazidique pourraient entraîner une augmentation des taux sériques de topiramate.	Surveiller les taux sériques de potassium et de topiramate. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster la posologie du topiramate au besoin.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec la nourriture n'a été établie avec EDARBYCLOR.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les produits de phytothérapie n'a été établie avec EDARBYCLOR.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les essais de laboratoire n'ont pas été établies avec EDARBYCLOR.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Les ingrédients actifs d'EDARBYCLOR ciblent deux mécanismes séparés intervenant dans la régulation de la pression artérielle. Plus précisément, l'azilsartan médoxomil inhibe les effets de vasoconstriction et de rétention du sodium de l'angiotensine II sur le muscle cardiaque, le muscle lisse vasculaire et les cellules surrénales et rénales, et la chlorthalidone produit une diurèse avec augmentation de l'excrétion du sodium et du chlorure. Le site d'action semble être le tubule rénal distal (la première partie contournée), où le médicament entraîne l'inhibition de la réabsorption du chlorure de sodium (en exerçant un effet antagoniste sur le cotransporteur du Na⁺-Cl⁻), et où il favorise la réabsorption du Ca⁺⁺ (à l'aide d'un mécanisme inconnu). L'apport accru de Na⁺ et d'eau dans le tubule collecteur cortical et/ou l'augmentation du débit entraîne une sécrétion et une élimination accrues de K⁺ et de H⁺.

Azilsartan médoxomil

L'angiotensine II est formée à partir de l'angiotensine I lors d'une réaction catalysée par les enzymes de conversion de l'angiotensine (ECA, kinase II). L'angiotensine II est le principal agent vasopresseur du système rénine-angiotensine (SRA), avec des effets comprenant la vasoconstriction, la stimulation de la synthèse et de la libération d'aldostérone, la stimulation cardiaque et la réabsorption rénale du sodium. L'azilsartan bloque l'effet vasoconstricteur et l'effet de sécrétion d'aldostérone de l'angiotensine II en inhibant de façon sélective la liaison de l'angiotensine II au récepteur AT1 dans de nombreux tissus, notamment dans le muscle lisse vasculaire et la glande surrénale. Son action est par conséquent indépendante de la voie de synthèse de l'angiotensine II.

Un récepteur AT2 est également présent dans de nombreux tissus, mais on ne sait pas si ce récepteur est associé à l'homéostasie cardiovasculaire. L'affinité de l'azilsartan pour le récepteur AT1 est plus de 10 000 fois supérieure à son affinité pour le récepteur AT2.

Comme l'azilsartan n'inhibe pas l'ECA (kinase II), il ne devrait pas avoir d'effet sur la réponse à la bradykinine. On ignore si cette différence a une importance clinique.

Le blocage du récepteur de l'angiotensine II inhibe la rétroaction négative de l'angiotensine II régulant la sécrétion de rénine, mais l'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique qui en résulte et le taux d'angiotensine II en circulation ne compensent pas l'effet de l'azilsartan sur la pression artérielle.

Chlorthalidone

Les effets diurétiques de la chlorthalidone entraînent une diminution du volume de liquide extracellulaire, du volume du plasma, du débit cardiaque, du sodium total échangeable, du taux de filtration glomérulaire et du débit plasmatique rénal. Bien que le mode d'action de la chlorthalidone et des médicaments apparentés ne soit pas tout à fait clair, il semble que la déplétion de sodium et d'eau soit à la base de son effet antihypertenseur.

10.2 Pharmacodynamique

Aucune étude de pharmacologie non clinique ou de pharmacocinétique n'a été menée avec l'association d'azilsartan médoxomil et de chlorthalidone.

EDARBYCLOR

On a montré que les comprimés d'EDARBYCLOR sont efficaces pour diminuer les valeurs de la pression artérielle. L'azilsartan médoxomil et la chlorthalidone diminuent tous deux la pression artérielle en réduisant la résistance périphérique, mais par des mécanismes complémentaires.

Azilsartan médoxomil

L'azilsartan inhibe en fonction de la dose les effets vasopresseurs d'une perfusion d'angiotensine II. Une seule dose d'azilsartan équivalant à 32 mg d'azilsartan médoxomil a inhibé l'effet vasopresseur maximal d'environ 90 % à la concentration maximale et d'environ 60 % après 24 heures. On a observé une augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine I et II et de l'activité de la rénine plasmatique en même temps qu'une diminution des concentrations plasmatiques d'aldostérone après une seule administration ou des administrations répétées d'azilsartan médoxomil à des sujets en bonne santé; aucun effet

cliniquement significatif sur le potassium ou le sodium sériques n'a été observé.

Les résultats des études de pharmacologie non clinique démontrent que l'azilsartan, qui est la forme active de l'azilsartan médoxomil, est un antagoniste durable, compétitif, réversible et sélectif des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Dans les modèles animaux d'hypertension à rénine normale et haute, l'azilsartan médoxomil et l'azilsartan réduisent la pression artérielle en fonction de la dose. Deux métabolites de l'azilsartan, M-I et M-II, n'ont qu'une faible affinité de liaison pour les récepteurs AT1 et sont inactifs sur le plan pharmacologique.

Les dosages fonctionnels et de liaison ont montré que les effets pharmacodynamiques secondaires de l'azilsartan médoxomil et des composés ou métabolites correspondants se sont manifestés à des concentrations au moins 10 fois supérieures à celles auxquelles on peut s'attendre avec une dose de 80 mg chez l'humain.

Lors des études pharmacologiques sur l'innocuité, l'azilsartan médoxomil n'a pas eu d'effet indésirable sur le système nerveux central ou la fonction respiratoire chez le rat ($\leq 2\ 000$ mg/kg par voie orale) ni sur les paramètres cardiovasculaires (autres que la diminution prévue de la pression artérielle) chez le chien (≤ 300 mg/kg par voie orale). Les résultats d'une étude in vitro n'ont pas indiqué que l'azilsartan était susceptible d'inhiber le courant médié par le canal hERG.

Chlorthalidone

La chlorthalidone est un diurétique oral de type thiazidique ayant une longue durée d'action (de 48 à 72 heures) et une faible toxicité. L'effet diurétique du médicament se manifeste au bout de 2,6 heures environ et se poursuit jusqu'à 72 heures.

La chlorthalidone est un diurétique de type thiazidique. L'effet diurétique de la chlorthalidone est dû à l'inhibition de la réabsorption du sodium par le rein, qui entraîne une augmentation de l'excrétion d'eau. L'effet antihypertenseur initial du diurétique thiazidique et des médicaments qui agissent de façon similaire est probablement dû aux diminutions du volume liquidien et du débit cardiaque associées à la diurèse; toutefois, avec la poursuite du traitement, le volume a tendance à revenir pratiquement aux valeurs précédant le traitement, alors que les baisses de pression artérielle persistent, possiblement en raison de l'activité vasodilatatrice.

10.3 Pharmacocinétique

EDARBYCLOR

Après l'administration orale d'EDARBYCLOR chez des adultes en bonne santé, la concentration plasmatique maximale de l'azilsartan est atteinte après 3 heures et celle de la chlorthalidone est atteinte après 1 heure. Le taux (C_{max} et T_{max}) et le degré (ASC) d'apparition de l'azilsartan provenant d'EDARBYCLOR sont les mêmes que lorsqu'il est administré en comprimés individuels. Le degré (ASC) d'absorption de la chlorthalidone provenant d'EDARBYCLOR est le même que lorsqu'elle est administrée en comprimés individuels; toutefois, la valeur C_{max} de la chlorthalidone provenant d'EDARBYCLOR est supérieure de 45 à 47 %.

Les aliments n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité d'EDARBYCLOR. La pertinence clinique de la différence de biodisponibilité avec l'administration concomitante de l'azilsartan médoxomil et de la chlorthalidone n'est pas connue.

Azilsartan médoxomil

D'après les données in vitro utilisant les monocouches de cellules Caco-2, ni l'azilsartan médoxomil ni l'azilsartan ne sont considérés comme substrat ou inhibiteur éventuel de la

glycoprotéine P dans le cadre de la pratique clinique.

Après une seule dose orale d'azilsartan médoxomil radioactif chez le rat, la radioactivité totale était largement distribuée dans les tissus avec des concentrations relativement élevées dans le foie. L'azilsartan a une forte affinité de liaison pour les protéines du plasma chez l'animal et l'humain.

L'azilsartan est métabolisé en métabolites inactifs M-I et M-2, principalement par les isoformes CYP2C8 et CYP2C9 du cytochrome P450 (CYP) respectivement. Seule une petite fraction d'azilsartan intact était présente dans l'urine ou les fèces. Dans les microsomes hépatiques humains, l'azilsartan médoxomil inhibe CYP2C8 et CYP2C9 avec une $CI_{50} < 10$ μ mol/L, alors que dans les hépatocytes humains, l'azilsartan n'a pas eu d'effet sur les CYP testés.

Absorption

L'azilsartan médoxomil est rapidement hydrolysé en azilsartan, un antagoniste sélectif des récepteurs AT1 de l'angiotensine, dans le tractus gastro-intestinal pendant l'absorption. La proportionnalité de l'exposition à la dose a été établie pour l'azilsartan dans la plage posologique de l'azilsartan médoxomil de 20 mg à 320 mg après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples.

La biodisponibilité absolue estimée de l'azilsartan médoxomil en fonction des concentrations d'azilsartan est d'environ 60 %. Après l'administration orale d'azilsartan médoxomil, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) d'azilsartan sont atteintes en 1,5 à 3 heures. Les aliments n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité de l'azilsartan.

Distribution

Azilsartan médoxomil

Le volume de distribution de l'azilsartan est d'environ 16 L. L'azilsartan a une forte affinité de liaison pour les protéines plasmatiques humaines (> 99 %), principalement l'albumine sérique. La liaison aux protéines est constante à des concentrations plasmatiques d'azilsartan très supérieures à la plage atteinte avec les doses recommandées. Chez le rat, une radioactivité minime associée à l'azilsartan a traversé la barrière hémato-encéphalique. L'azilsartan et tous les métabolites associés ont traversé la barrière placentaire chez des rates gravides et ont été distribués aux fœtus.

Chlorthalidone

Dans le sang entier, la chlorthalidone est principalement liée à l'anhydrase carbonique des érythrocytes. Dans le plasma, environ 75 % de la chlorthalidone se lie aux protéines plasmatiques, alors que 58 % du médicament se lie à l'albumine.

Métabolisme

Azilsartan médoxomil

L'azilsartan est métabolisé en deux métabolites principaux. Le principal métabolite dans le plasma est formé par O-déalkylation (métabolite M-II) et le métabolite mineur est formé par décarboxylation (métabolite M-I). Chez l'humain, l'exposition systémique au principal métabolite était d'environ 50 % d'azilsartan et l'exposition systémique au métabolite mineur était inférieure

à 1 % d'azilsartan. M-I et M-II ne contribuent pas à l'activité pharmacologique d'EDARBYCLOR. La principale enzyme responsable du métabolisme de l'azilsartan est le CYP2C9.

Élimination

Azilsartan médoxomil

Après l'administration d'une dose orale d'azilsartan médoxomil marqué au carbone 14, environ 55 % de la radioactivité a été récupérée dans les fèces et environ 42 % dans l'urine, avec 15 % de la dose excrétée dans l'urine sous forme d'azilsartan. La demi-vie d'élimination de l'azilsartan est d'environ 11 heures et la clairance rénale d'environ 2,3 mL/min. Les concentrations d'azilsartan à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 jours et une posologie quotidienne répétée n'entraîne pas d'accumulation dans le plasma.

Chlorthalidone

La demi-vie d'élimination du plasma de la chlorthalidone, lorsqu'elle est administrée en monothérapie ou en association avec l'azilsartan médoxomil, est de 42 à 45 heures. La demi-vie d'élimination demeure inchangée après l'administration de doses répétées. La majorité d'une quantité de chlorthalidone absorbée est excrétée par les reins avec une clairance plasmatique moyenne de 55 à 57 mL/min. En revanche, le métabolisme et l'excrétion par le foie et la bile jouent un rôle mineur dans l'élimination de la substance.

Environ 70 % de la chlorthalidone est excrétée dans l'urine et les selles au cours des 120 heures suivant l'administration, principalement sous forme inchangée.

Populations particulières et états pathologiques

Azilsartan médoxomil

L'effet des facteurs démographiques et fonctionnels sur la pharmacocinétique de l'azilsartan a été étudié dans le cadre d'études à dose unique et à doses multiples. Les effets sont modestes et ne nécessitent pas d'ajustement posologique.

Enfants

La pharmacocinétique de l'azilsartan n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées

La pharmacocinétique de l'azilsartan n'est pas significativement différente entre les sujets jeunes (18 à 45 ans) et les sujets âgés (65 à 85 ans).

Sexe

La pharmacocinétique de l'azilsartan n'est pas significativement différente entre les hommes et les femmes. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

Origine ethnique

La pharmacocinétique de l'azilsartan n'est pas significativement différente entre la population noire et la population blanche.

Insuffisance hépatique

EDARBYCLOR n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Azilsartan médoxomil

L'azilsartan médoxomil n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave et son utilisation n'est donc pas recommandée chez ce groupe de patients. L'exposition totale (ASC) de l'azilsartan augmente de 64 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée et de 28 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère.

Chlorthalidone

La chlorthalidone doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une maladie du foie progressive, car des altérations mineures de l'équilibre hydrique et électrolytique peuvent provoquer un coma hépatique.

Insuffisance rénale

Azilsartan médoxomil

L'exposition totale à l'azilsartan, après une dose unique d'azilsartan médoxomil, augmente respectivement de 30 %, de 25 % et de 96 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave.

L'azilsartan n'est pas éliminé de la circulation générale au cours de l'hémodialyse.

Chlorthalidone

La chlorthalidone peut provoquer une azotémie. Les effets cumulatifs du médicament peuvent apparaître en cas d'insuffisance rénale.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposer à une température entre 15 °C et 30 °C. Garder le contenant bien fermé. Protéger de la lumière et de l'humidité.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne pas reconditionner EDARBYCLOR.

Délivrer et entreposer EDARBYCLOR dans son contenant d'origine avec le dessiccant fourni pour protéger EDARBYCLOR de la lumière et de l'humidité.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

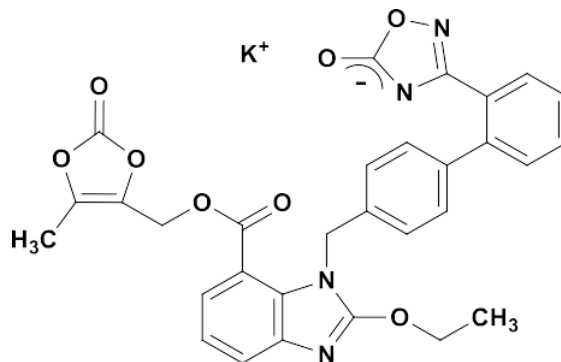
Nom propre: Azilsartan médoxomil

Nom chimique: Sel monopotassique du 2-éthoxy-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl) -1,1'-biphényl-4-yl]méthyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) méthyle

Formule moléculaire : Azilsartan médoxomil (sous forme de potassium)
(C₃₀H₂₃KN₄O₈)

Masse moléculaire: 606,62 g/mol (Azilsartan médoxomil : 568,53 g/mol)

Formule de structure:

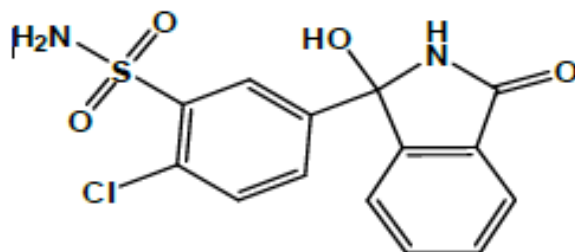


Propriétés physicochimiques

Solubilité: L'azilsartan médoxomil (sous forme de potassium) est pratiquement insoluble dans l'eau et librement soluble dans le méthanol.

Substance pharmaceutique

Nom propre:	Chlorthalidone
Nom chimique:	2-chloro-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindoliny) benzènesulfonamide
Formule moléculaire :	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O ₄ S
Masse moléculaire:	338,77 g/mol
Formule de structure:	



Propriétés physicochimiques

Description :	La chlorthalidone est une poudre blanche à blanc jaunâtre non hygroscopique.
Solubilité :	Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, l'éther et le chloroforme; légèrement soluble dans l'alcool et soluble dans le méthanol.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 4 - Résumé des caractéristiques démographiques des sujets dans les essais cliniques

Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (H/F)
Étude factorielle à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles	A : Placebo + chlorthalidone à 12,5 mg B : Placebo + chlorthalidone à 25 mg C : Azilsartan médoxomil à 20 mg + placebo D : Azilsartan médoxomil à 20 mg + chlorthalidone à 12,5 mg E : Azilsartan médoxomil à 20 mg + chlorthalidone à 25 mg F : Azilsartan médoxomil à 40 mg + placebo G : Azilsartan médoxomil à 40 mg + chlorthalidone à 12,5 mg H : Azilsartan médoxomil à 40 mg + chlorthalidone à 25 mg I : Azilsartan médoxomil à 80 mg + placebo J : Azilsartan médoxomil à 80 mg + chlorthalidone à 12,5 mg K : Azilsartan médoxomil à 80 mg + chlorthalidone à 25 mg Administration orale 8 semaines	1 715 (n = 150/ groupe)	57,2 ans 63,5 % étaient âgés de 45 à 64 ans et 25 % étaient âgés d'au moins 65 ans.	H : 47,0 % F : 53,0 %

14.2 Résultats de l'étude

Les effets antihypertenseurs d'EDARBYCLOR (azilsartan médoxomil/chlorthalidone) ont été démontrés dans un total de 5 études contrôlées à répartition aléatoire, dont 4 études à double insu contrôlées par témoin actif et 1 étude ouverte à long terme contrôlée par témoin actif. Les durées des études allaient de 8 semaines à 12 mois, à des doses allant de 20 mg/12,5 mg à 80 mg/25 mg une fois par jour. Au total, 5 310 patients atteints d'hypertension modérée ou grave ont été étudiés (3 082 ayant reçu EDARBYCLOR et 2 228 ayant reçu un comparateur actif); 14 % des sujets traités par EDARBYCLOR étaient atteints d'hypertension grave. Dans

l'ensemble, l'âge moyen des sujets répartis aléatoirement était de 56,9 ans; 52 % étaient des hommes, 72 % des Blancs, 21 % des Noirs, 15 % étaient diabétiques, 70 % étaient atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et l'IMC moyen était de 31,6 kg/m².

Afin de déterminer si le traitement par EDARBYCLOR est plus efficace que les médicaments respectifs en monothérapie pour baisser la pression artérielle, un essai factoriel multicentrique d'une durée de 8 semaines, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par témoin actif et à groupes parallèles a été réalisé chez les patients atteints d'hypertension modérée à grave. Dans le cadre de cet essai, 1 714 sujets ayant une pression artérielle systolique (PAS) initiale comprise entre 160 et 190 mm Hg (moyenne de 164,5 mm Hg) et une pression artérielle diastolique (PAD) initiale inférieure à 119 mm Hg (moyenne de 95,1 mm Hg) ont été répartis aléatoirement dans 11 groupes de traitement actif. Parmi eux, 225 sujets étaient atteints d'hypertension grave (PAS initiale \geq 180 mm Hg ou PAD \geq 110 mm Hg).

Les 6 associations thérapeutiques d'azilsartan médoxomil à 20, à 40 ou à 80 mg et de chlorthalidone à 12,5 ou à 25 mg ont entraîné une réduction statistiquement significative de la PAS et de la PAD déterminée par mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) (tableau 4) et par mesure clinique (tableau 5) à concentration minimale comparativement aux monothérapies individuelles respectives. L'effet antihypertenseur d'EDARBYCLOR survient en grande partie dans les deux premières semaines (figure 1). De plus, cette baisse de la pression artérielle est maintenue pendant 24 heures (figure 2). Des résultats similaires ont été observés chez les patients atteints d'hypertension grave (tableaux 6 et 7, figure 3).

Tableau 5 : Variation moyenne entre le début de l'étude et la semaine 8 de la pression artérielle systolique/diastolique (PAS/PAD) (mm Hg) mesurée par MAPA à concentration minimale (de 22 à 24 heures après l'administration de la dose) : traitement d'association p/r à la monothérapie

Chlorthalidone, mg	Azilsartan médoxomil, mg			
	0	20	40	80
	Variation moyenne de la PAS/PAD par rapport au départ, mm Hg			
0	N/A	-12.1 / -7.9	-12.8 / -7.3	-15.1 / -8.9
12.5	-12.7 / -6.5	-22.9 / -13.3	-24.4 / -13.5	-26.3 / -16.5
25	-15.9 / -7.5	-26.3 / -15.0	-29.8 / -17.3	-28.0 / -16.1

Tableau 6 : Variation moyenne entre le début de l'étude et la semaine 8 de la pression artérielle systolique/diastolique (PAS/PAD) (mm Hg) en clinique : traitement d'association p/r à la monothérapie

Chlorthalidone, mg	Azilsartan médoxomil, mg			
	0	20	40	80
	Variation moyenne de la PAS/PAD par rapport au départ, mm Hg			
0	N/A	-19.8 / -6.7	-23.3 / -9.2	-24.2 / -9.9
12.5	-21.1 / -7.4	-33.8 / -14.4	-36.8 / -15.6	-36.9 / -16.9
25	-27.1 / -9.2	-37.0 / -15.5	-39.5 / -17.0	-40.1 / -18.5

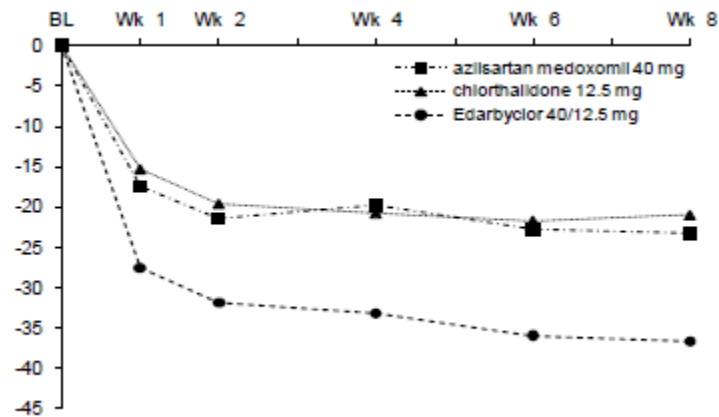


Figure 1 - Variation moyenne entre le début de l'étude et chaque semaine de la pression artérielle systolique (PAS) en clinique (mm Hg)

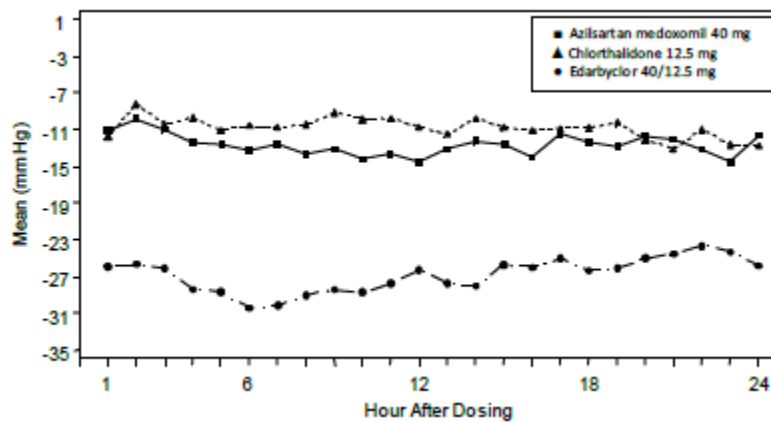


Figure 2 - Variation moyenne entre le début de l'étude et la semaine 8 de la pression artérielle systolique (PAS) ambulatoire (mm Hg) par traitement et par heure

Cette étude a en outre démontré l'innocuité et l'efficacité d'EDARBYCLOR comme traitement initial de l'hypertension grave (PAD moyenne au départ ≥ 110 mm Hg ou PAS ≥ 180 mm Hg) comme le montrent les tableaux 6 et 7, et la figure 3.

Tableau 7 : Variation moyenne entre le début de l'étude et la semaine 8 de la pression artérielle systolique/diastolique (PAS/PAD) (mm Hg) mesurée par MAPA à concentration minimale (de 22 à 24 heures après l'administration de la dose) : traitement d'association p/r à la monothérapie chez les sujets atteints d'hypertension grave

Chlorthalidone, mg	Azilsartan médoxomil, mg			
	0	20	40	80
	Variation moyenne de la PAS/PAD par rapport au départ, mm Hg			
0	N/A	-16.4/-11.6	-20.0/-11.2	-17.7/-9.1
12.5	-15.6/-7.1	-28.8/-15.8	-29.6/-17.8	-28.2/-15.5
25	-24.7/-12.0	-31.5/-18.1	-35.0/-20.4	-32.5/-19.0

Tableau 8 : Variation moyenne entre le début de l'étude et la semaine 8 de la pression artérielle systolique/diastolique (PAS/PAD) (mm Hg) en clinique : traitement d'association p/r à la monothérapie chez les sujets atteints d'hypertension grave

Chlorthalidone, mg	Azilsartan médoxomil, mg			
	0	20	40	80
	Variation moyenne de la PAS/PAD par rapport au départ, mm Hg			
0	N/A	-18.6/-11.0	-30.6/-14.0	-26.6/-11.8
12.5	-25.6/-9.4	-32.6/-16.2	-47.1/-21.0	-40.5/-22.6
25	-32.1/-11.2	-47.3/-19.6	-49.3/-22.0	-45.2/-23.8

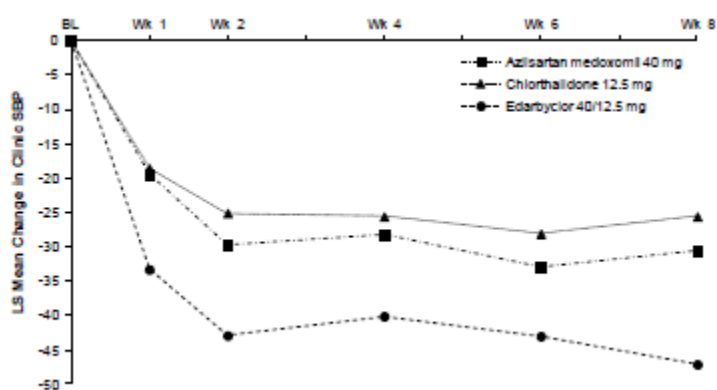


Figure 3 : Variation moyenne chaque semaine par rapport au départ de la pression artérielle systolique (PAS) (mm Hg) par mesure clinique chez les sujets atteints d'hypertension grave

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

EDARBYCLOR

Une étude de toxicité par gavage oral d'une durée de 13 semaines a été menée chez des rats avec la chlorthalidone seule, l'azilsartan médoxomil/M-II, ou l'association azilsartan médoxomil/MII/chlorthalidone. Les résultats de cette étude indiquent que l'administration de l'association d'azilsartan médoxomil, de M-II et de chlorthalidone entraîne des augmentations de l'exposition à la chlorthalidone. L'administration en association de l'azilsartan médoxomil, du M-II et de la chlorthalidone a accentué la toxicité médiée par la pharmacologie, y compris la suppression du gain pondéral et la diminution de la prise alimentaire chez des rats mâles, et les augmentations de l'azote uréique du sang chez les rats des deux sexes. À l'exception de ces résultats, cette étude n'a pas mis en évidence d'effets de synergie toxicologique.

Azilsartan médoxomil

L'azilsartan médoxomil (pro médicament), l'azilsartan (médicament actif) et M-II (principal métabolite chez l'humain) ont été évalués dans le cadre d'un programme d'études sur la toxicologie comprenant des études de doses aiguës et répétées chez les rongeurs et le chien, des études de génotoxicité, des études sur la carcinogénicité chez les rongeurs et des études sur la reproduction et le développement chez le rat et le lapin. Fondamentalement, il y avait recoupement et concordance des résultats des études sur la toxicologie pour l'azilsartan médoxomil et l'azilsartan; par conséquent, la section suivante décrit surtout les résultats des études sur l'azilsartan médoxomil.

Le métabolite M-II avait des effets toxiques aigus de faible degré, sans constatations toxicologiques majeures dans les études à doses répétées, était non carcinogène dans une étude de 26 semaines chez des souris Tg.rasH₂ et dans une étude de 2 ans chez le rat, et n'avait pas d'effet sur la fertilité chez le rat.

Toxicité aiguë

L'azilsartan médoxomil administré par voie orale a peu d'effets toxiques aigus chez le rat et le chien. Des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg administrées à des rats et des doses allant jusqu'à 30 mg/kg administrées à des chiens n'ont pas entraîné de signes cliniques graves ni de mortalité. Des diarrhées et vomissements temporaires ont été observés chez le chien à □ 30 mg/kg. Des signes cliniques graves (notamment des convulsions) se sont manifestés après l'administration d'un bolus intraveineux d'azilsartan médoxomil (≥ 40 mg/kg) chez le rat, avec létalité à 40 mg/kg chez les mâles et à 200 mg/kg chez les femelles.

Toxicité à long terme

Les études sur les effets toxiques de doses orales répétées ont montré que la dose « sans effet indésirable » pour l'azilsartan médoxomil était < 20 mg/kg/jour chez la souris (13 semaines), de 20 mg/kg/jour (mâles) et de 200 mg/kg/jour (femelles) chez le rat (6 mois), et de 60 mg/kg/jour

(mâles) et de 12 mg/kg/jour (femelles) chez le chien (6 mois). Une toxicité grave, y compris la mort, est survenue chez des chiens ayant reçu de l'azilsartan médoxomil à 300 mg/kg/jour (mâles) et ≥ 100 mg/kg/jour (femelles). Après l'administration de 300 mg/kg/jour (mâles) et de 100 mg/kg/jour (femelles) d'azilsartan lors de l'étude à long terme chez le chien, l'exposition systémique à l'azilsartan à 6 mois était environ 7 fois plus élevée (chez les mâles et les femelles) que l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'humain. Les résultats cliniques et de pathologie clinique et les lésions pathologiques dans plusieurs organes (y compris le rein, le tractus gastro-intestinal et le cœur) reflètent des effets consécutifs à l'urémie et à une altération de l'équilibre hydrique ou à un mauvais état général. Des décès ont été signalés chez la souris à des doses ≤ 200 mg/kg/jour. Aucun décès n'est survenu chez des rats ayant reçu $\leq 2\ 000$ mg/kg/jour pendant 6 mois.

Les effets hématologiques chez les animaux comprenaient des diminutions des paramètres érythroïdes, notamment de la numération érythrocytaire, de la concentration d'hémoglobine et de l'hématocrite. Les variations des résultats biologiques comprenaient des augmentations des taux d'azote uréique du sang, de créatinine et du cholestérol total, ainsi que des diminutions des taux de triglycérides, de sodium, de chlorure et de calcium. Des augmentations des taux sériques/plasmatiques de l'aspartate aminotransférase, de l'alanine aminotransférase et de la phosphatase alcaline ont été observées après l'administration de doses relativement élevées. L'excrétion urinaire du sodium et du chlorure avait diminué.

On a fait des constatations histopathologiques dans l'estomac et les reins des rongeurs et des chiens, ainsi que dans les glandes surrénales des rats, y compris des modifications dans l'estomac glandulaire chez la souris, le rat et le chien. Quant au rein, on considère que l'hypertrophie ou l'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire est due aux effets pharmacologiques de l'azilsartan sur le SRAA. Une dilatation des tubules rénaux, une basophilie, une vacuolisation et une régénération ont été observées chez la souris, le rat et le chien. Ces constatations histopathologiques dans le rein (et dans l'estomac lors d'une étude chez le rat) ont été faites lors des études sur la toxicité avec des doses répétées, à des niveaux d'exposition systémique comparables à ceux de la dose de 80 mg/jour, soit la dose maximale recommandée chez l'humain. Une atrophie de la zone glomérulée de la corticosurrénale, considérée comme un effet pharmacologique, a été observée chez le rat à des valeurs d'exposition systémique à l'azilsartan inférieures à la dose maximale recommandée chez l'humain de 80 mg/jour. La réversibilité de l'atrophie de la zone glomérulée de la corticosurrénale n'a pas été évaluée dans le cadre d'études non cliniques. Une diminution du poids du cœur a également été observée chez le rat et la souris traités par des doses répétées d'azilsartan médoxomil.

La diminution des paramètres liés aux globules rouges et du poids du cœur, ainsi que les modifications pathologiques dans les reins et l'estomac sont des effets auxquels on s'attend chez les animaux à la suite de l'antagonisme des récepteurs de type 1 (AT1) de l'angiotensine II. Un supplément de solution saline a permis d'éliminer ou d'atténuer ces effets chez le rat.

Mutagénicité

Les résultats des tests d'aberrations structurelles étaient positifs pour l'azilsartan médoxomil, l'azilsartan et M-II lors de l'essai cytogénétique effectué à partir de cellules pulmonaires de hamster chinois. L'azilsartan médoxomil, l'azilsartan et M-II étaient dépourvus de potentiel génotoxique dans les tests de mutagénicité bactérienne (Ames); les résultats aux tests in vitro de mutation directe sur des cellules ovariennes de hamster chinois et de mutation génétique au locus tk mené sur des cellules de lymphome de souris étaient négatifs pour l'azilsartan; et les résultats aux tests de synthèse non programmée de l'ADN chez le rat et aux tests in vivo du

micronoyau de la moelle osseuse chez la souris et/ou le rat étaient négatifs pour l'azilsartan médoxomil et l'azilsartan.

Azilsartan médoxomil

Les résultats des tests d'aberrations structurales étaient positifs pour l'azilsartan médoxomil, l'azilsartan et M-II lors de l'essai cytogénétique effectué à partir de cellules pulmonaires de hamster chinois. L'azilsartan médoxomil, l'azilsartan et M-II étaient dépourvus de potentiel génotoxique dans les tests de mutagénicité bactérienne (Ames); les résultats aux tests in vitro de mutation directe sur des cellules ovariennes de hamster chinois et de mutation génétique au locus tk mené sur des cellules de lymphome de souris étaient négatifs pour l'azilsartan; et les résultats aux tests de synthèse non programmée de l'ADN chez le rat et aux tests in vivo du micronoyau de la moelle osseuse chez la souris et/ou le rat étaient négatifs pour l'azilsartan médoxomil et l'azilsartan.

Carcinogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec l'association d'azilsartan médoxomil et de chlorthalidone, ni avec la chlorthalidone seule. Toutefois, ce type d'étude a été mené avec l'azilsartan médoxomil, l'azilsartan et le M-II.

Azilsartan médoxomil

L'azilsartan médoxomil n'était pas cancérogène lorsqu'il a été évalué dans une étude de 26 semaines chez des souris transgéniques (Tg.rasH₂) (dose maximale testée de 450 mg/kg/jour) et une étude de 2 ans chez des rats (dose maximale testée de 600 mg/kg/jour) avec des expositions systémiques à l'azilsartan 7 et 17 fois (souris mâles et femelles) et 25 et 28 fois (rats mâles et femelles) supérieures à l'exposition moyenne à l'azilsartan chez l'humain recevant la dose maximale recommandée chez l'humain (80 mg d'azilsartan médoxomil/jour).

Études sur la reproduction

EDARBYCLOR

Dans une étude sur le développement embryofœtal chez le rat, il n'y a pas eu d'effet tératogène ni d'augmentation de la mortalité fœtale dans les portées des mères recevant l'azilsartan médoxomil, le M-II et la chlorthalidone en concomitance à des doses toxiques chez la mère.

Azilsartan médoxomil

L'azilsartan médoxomil n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, pour lesquelles l'exposition systémique (ASC) à l'azilsartan serait environ 30 fois supérieure à l'exposition à l'azilsartan médoxomil avec la dose maximale recommandée chez l'humain, qui est de 80 mg/jour.

Dans les études sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, on a observé des effets indésirables sur la viabilité des progénitures, un retard d'éruption des incisives et une dilatation du bassin avec hydronéphrose lorsque l'azilsartan médoxomil était administré à des rates gravides entre le jour 6 de la gestation et le jour 21 de la lactation à raison de 10 mg/kg/jour (marge d'exposition estimée 4,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain d'après les

données sur l'ASC de rates non gravides). Des études semblables sur l'azilsartan chez le rat ont entraîné pour une génération une dilatation du bassinet/uretère ($\geq 0,3$ mg/kg/jour), une diminution du poids corporel et de la survie et une augmentation de l'incidence des aspérités sur la surface rénale (≥ 10 mg/kg/jour), ainsi que des effets sur la reproduction pour une génération (30 mg/kg/jour).

L'azilsartan médoxomil n'était pas tératogène lorsqu'il était administré à des doses orales allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour à des rates gravides ou jusqu'à 50 mg/kg/jour à des lapines gravides. Cependant, une toxicité embryofœtale a été observée à des doses d'azilsartan médoxomil de 1 000 mg/kg/jour chez le rat (dilatation du bassinet et côtes surnuméraires courtes) et de 50 mg/kg/jour chez le lapin (augmentation des pertes post-implantation, décès d'embryons et de fœtus et diminution du nombre de fœtus vivants), avec une exposition systémique à l'azilsartan aux doses « sans effet indésirable » (100 et 30 mg/kg/jour, respectivement) estimée à 20 et 9 fois celle à la dose maximale recommandée chez l'humain. Une toxicité embryofœtale a également été signalée chez le rat avec des doses d'azilsartan ≥ 30 mg/kg/jour (retard d'ossification des vertèbres caudales) et de 100 mg/kg/jour (diminution du poids corporel des fœtus mâles) et à 500 mg/kg/jour chez le lapin (augmentation des pertes post-implantation). L'azilsartan a traversé le placenta et a été trouvé dans les fœtus de rates gravides et a également été excrété dans le lait des rates en lactation.

Chlorthalidone

La chlorthalidone n'a eu aucun effet sur la fertilité chez les rats. Des études sur la reproduction ont été réalisées chez le rat et le lapin avec la chlorthalidone à des doses jusqu'à 420 fois supérieures à la dose recommandée chez l'humain et n'ont révélé aucune preuve de dommages aux fœtus attribuables à la chlorthalidone. Les diurétiques thiazidiques traversent la barrière placentaire et apparaissent dans le sang ombilical.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr**EDARBYCLOR**^{MD}

Comprimés d'azilsartan médoxomil et de chlorthalidone (azilsartan médoxomil sous forme de potassium et chlorthalidone)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **EDARBYCLOR** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **EDARBYCLOR**.

Mises en garde et précautions importantes

EDARBYCLOR ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Prendre EDARBYCLOR pendant votre grossesse peut causer des lésions ou même entraîner la mort de votre bébé. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez EDARBYCLOR, arrêtez le traitement et consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien le plus rapidement possible.

Pourquoi EDARBYCLOR est-il utilisé?

EDARBYCLOR est utilisé chez les adultes pour traiter une pression artérielle élevée grave. Il est utilisé comme traitement initial qui sont susceptibles d'avoir besoin de plusieurs médicaments pour atteindre la maîtrise de la pression artérielle.

Comment EDARBYCLOR agit-il?

- L'azilsartan médoxomil est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Il baisse la pression artérielle.
- La chlorthalidone est un diurétique de type thiazidique qui augmente la production d'urine. Ceci fait baisser la pression artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension artérielle. Il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre EDARBYCLOR régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Quels sont les ingrédients dans EDARBYCLOR?

Ingrédients médicinaux : Azilsartan médoxomil et chlorthalidone

Ingrédients non médicinaux : Crospovidone, oxyde de fer rouge, acide fumarique, hydroxypropylcellulose, hypromellose 2910, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol 8000, encre d'imprimerie grise F1, hydroxyde de sodium, talc et dioxyde de titane.

EDARBYCLOR est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à 40 mg/12,5 mg, à 80 mg/12,5 mg et à 40 mg/25 mg

Ne prenez pas EDARBYCLOR si vous :

- êtes allergique à l'azilsartan médoxomil ou à tout autres ingrédients contenus dans EDARBYCLOR;
- vous êtes allergique aux médicaments dérivés des sulfamides; la plupart d'entre eux contiennent un ingrédient médicamenteux dont le nom se termine en « MIDE »;
- avez déjà présenté une réaction allergique à un ARA (œdème de Quincke). Les signes de cette réaction allergiques incluent :
 - enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge;
 - difficulté soudaine à respirer ou à avaler.N'oubliez pas de dire à votre médecin, infirmière ou pharmacien que cela vous est arrivé.
- vous prenez déjà un médicament servant à abaisser la pression artérielle qui contient de l'aliskirène (comme le RASILEZ^{MD}) et vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie rénale;
- vous avez de la difficulté à uriner ou vous ne produisez pas d'urine;
- vous présentez une hyponatrémie réfractaire. Une maladie ou les niveaux de sodium dans le sang sont anormalement bas;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La prise d'EDARBYCLOR pendant la grossesse peut causer des lésions ou même entraîner la mort du bébé;
- vous allaitez. EDARBYCLOR passe dans le lait maternel.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre EDARBYCLOR, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez déjà présenté une réaction allergique à un médicament utilisé pour abaisser la pression artérielle;
- vous êtes allergique à la pénicilline;
- vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque;
- vous avez une insuffisance cardiaque;
- vous avez subi une crise cardiaque ou un AVC;
- vous avez déjà subi une intervention chirurgicale sur un nerf (sympathectomie);
- vous êtes atteint de diabète;
- vous avez une maladie du foie ou des reins;
- vous souffrez de lupus ou de la goutte;
- vous êtes en dialyse;
- vous êtes déshydraté ou vous présentez des vomissements, de la diarrhée ou une transpiration excessifs;
- vous suivez un régime pauvre en sel;
- vous avez de l'asthme;
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène;
- vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Vous pouvez reconnaître les IECA en portant attention au nom de l'ingrédient médicamenteux qui se

termine par « PRIL ».

Autres mises en garde à connaître :

EDARBYCLOR peut causer des effets secondaires graves incluant :

- **Hypotension (baisse de la pression artérielle) :** Vous pourriez vous sentir étourdi ou avoir une sensation de tête légère :
 - Particulièrement pendant les premiers jours après le début du traitement d'EDARBYCLOR ou lorsque votre dose est augmentée.
 - Lorsque vous faites de l'exercice ou lorsqu'il est fait chaud.

Si cela arrive, vous devriez vous allonger. Si vous vous évanouissez, parlez-en avec votre professionnel de la santé **immédiatement**.

- **Réactions allergiques (angioœdème) :** Certains patients ont déclarés avoir ressentis des symptômes de réactions allergiques (angioœdème) pendant la prise d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) comme EDARBYCLOR. Si vous ressentez des signes ou des symptômes d'une réaction allergique pendant la prise d'EDARBYCLOR, arrêtez de le prendre et informez votre professionnel de la santé **immédiatement**.
- **Troubles soudains des yeux :** EDARBYCLOR contient de la chlorthalidone. Un traitement avec de la chlorthalidone peut causer subitement des troubles de la vue, notamment :
 - **Myopie :** myopie ou vision trouble apparaissant subitement.
 - **Glaucome :** augmentation de la pression dans les yeux, douleur oculaire. S'il n'est pas traité, il risque d'entraîner une perte de vision permanente.
 - **Effusion choroïdale :** une augmentation anormale de liquide dans les yeux qui peut entraîner un changement dans la vision.

Si votre vision change, cessez de prendre EDARBYCLOR et obtenez de l'aide médicale immédiatement. Ces troubles oculaires sont reliés et peuvent se développer dans les heures ou les semaines après avoir commencé EDARBYCLOR. Si vous êtes allergique à la pénicilline ou à la sulfonamide, vous pourriez être plus à risque de développer ces effets. Parlez-en avec votre professionnel de la santé immédiatement si vous développez des problèmes oculaires pendant la prise d'EDARBYCLOR.

Ces troubles oculaires sont reliés et peuvent se développer en dedans de quelques heures ou semaines après la prise d'EDARBYCLOR. Si votre vision change pendant la prise d'EDARBYCLOR, parlez-en avec votre professionnel de la santé **immédiatement**.

- **Augmentation de la sensibilité à la lumière du soleil :** Vous pourriez devenir plus sensible à la lumière du soleil pendant la prise d'EDARBYCLOR. L'exposition à la lumière du soleil devrait être limitée et ceux jusqu'à ce vous attendiez de voir comment vous réagissez au médicament.

Voir la tables des « Effets secondaires graves et mesures à prendre », ci-bas, pour plus d'information sur ceux-ci et d'autres effets secondaires graves.

Conduite de véhicules ou manèment de machines : Avant d'accomplir des tâches qui demandent une attention spéciale, attendez de savoir comment vous répondez à

EDARBYCLOR. Il est en effet possible que vous ayez des étourdissements, une sensation de tête légère ou que vous vous évanouissiez, surtout après avoir reçu votre première dose d'EDARBYCLOR ou lorsque la dose est augmentée.

Chirurgie : Informez votre professionnel de la santé de la prise d'EDARBYCLOR avant de subir une chirurgie (opération) qui requiert une anesthésie générale. Ceci inclue une chirurgie dentaire. Une anesthésie générale peut causer une baisse de pression soudaine.

Analyses de laboratoire et surveillance : Votre professionnel de la santé pourrait décider d'effectuer des tests sanguins avant la prise d'EDARBYCLOR et / ou pendant votre traitement. Ceci est pour s'assurer que vos reins fonctionnent normalement.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec EDARBYCLOR :

- Les hormone adrénocorticotrope (ACTH), utilisée dans le traitement du syndrome de West;
- Des agents qui peuvent causer une chute de pression artérielle et des étourdissements lorsque vous passez de la position allongée ou assise à la position debout. Ceux-ci incluent :
 - Alcool
 - Barbituriques (somnifères);
 - Narcotiques (médicaments puissants contre la douleur).
- Des médicaments qui abaissent la tension artérielle. Ceux-ci incluent :
 - Des produits contenant de l'aliskirène (comme RASILEZ^{MD});
 - Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
- Les médicaments qui abaissent la pression artérielle. Ceux-ci incluent :
 - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
 - les produits contenant de l'aliskirène;
 - les diurétiques (« médicament qui élimine l'eau »);
- L'amlodipine - utilisée pour abaisser la pression artérielle ou traiter un type de douleur thoracique appelé angine de poitrine;
- L'amphotéricine B - un médicament antifongique;
- Les médicaments anticancéreux, notamment la cyclophosphamide et le méthotrexate;
- Les antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), notamment le citalopram, l'escitalopram, et la sertraline;
- Les médicaments antidiabétiques, notamment l'insuline et les médicaments par voie orale;
- Les résines chélatrices de l'acide biliaire - utilisées pour abaisser le taux de cholestérol;
- Les suppléments de calcium ou de vitamine D;
- Les corticostéroïdes - utilisés pour traiter les douleurs et l'enflure des articulations;
- La digitale – un médicament préparés à partir de feuilles séchées de la digitale pourprée;
- La digoxine, un médicament pour le cœur;

- Les médicaments qui ralentissent ou accélèrent la fonction intestinale, y compris l'atropine, la métoclopramide et le dompéridone;
- Les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, notamment la carbamazépine et le topiramate;
- La fexofénadine – appartient à un groupe de médicament comme les antihistaminiques;
- Le fluconazole et le kétoconazole - utilisés pour traiter les infections fongiques;
- Les médicaments contre la goutte, notamment l'allopurinol et le probénécide;
- Le lithium - utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib - utilisés pour réduire la douleur et l'enflure;
- Les relaxants musculaires utilisés pour soulager les spasmes musculaires, notamment le tubocurare.

Comment prendre EDARBYCLOR :

- Prenez EDARBYCLOR exactement comme il vous est prescrit.
- Il est recommandé de prendre votre dose à la même heure chaque jour.
- EDARBYCLOR peut être pris avec ou sans aliments.

Dose habituelle:

- Un comprimé d'EDARBYCLOR à 40 mg / 12,5 mg par voie orale une fois par jour.
- Votre médecin peut augmenter votre dose si une réduction supplémentaire de la pression artérielle est nécessaire.

La **dose maximale quotidienne** d'EDARBYCLOR est de 40 mg / 25 mg par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de EDARBYCLOR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre votre dose au cours de la journée, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne PRENEZ PAS une double dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à EDARBYCLOR?

Comme d'autres médicaments, EDARBYCLOR peut causer des effets secondaires. Consultez votre médecin si vous manifestez ces effets secondaires indésirables ou d'autres.

- Douleurs dans le dos et les jambes;
- Douleurs musculaires ou spasmes;
- Faiblesses;
- Fatigue;
- Étourdissements;
- Fourmillement dans les doigts;

- Maux de tête;
- Constipation;
- Diarrhée;
- Nausées
- Vomissements;
- Baisse d'appétit;
- Douleurs d'estomac;
- Grossissement de la glandes dans votre bouche;
- Saignement en-dessous de la peau;
- Éruption cutanée;
- Plaques rouges sur la peau;
- Somnolence;
- Fatigue;
- Diminution de la libido;
- Vertiges;
- Inconforts abdominaux ou douleurs;
- Impuissance (difficulté à maintenir une érection);
- Transpiration excessive;
- Bouche sèche.

Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommode, parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien.

EDARBYCLOR peut causer des anomalies des résultats d'analyses sanguines. Votre médecin décidera quand effectuer les tests sanguins et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes / effets	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENTS			
Hypotension (faible pression artérielle) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausée, vomissement, fatigue (quand vous passez d'une position couchée ou assise à la position debout)	√		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes / effets	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hyperkaliémie (augmentation des taux de potassium dans le sang): battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise généralisé		√	
PEU FRÉQUENTS			
Réaction allergique (œdème de Quincke) : difficulté à avaler ou à respirer, enflure du visage, des mains et de pieds, des parties génitales, de la langue ou de la gorge, sifflement, éruption cutanée ou urticaire, enflure du système tractus digestif causant de la diarrhée, de la nausée ou des vomissements			√
Trouble rénal : changement de fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		√	
Trouble hépatique : jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), douleur abdominale dans le côté supérieur droit du ventre ou enflure, nausées, vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle		√	
Tachycardie : Accélération des battements cardiaques		√	
Augmentation du taux de sucre dans le sang : miction fréquente, soif et faim	√		
Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, rythme cardiaque irrégulier		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes / effets	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARES			
Rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés): douleur musculaire que vous ne pouvez pas expliquer, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine brun foncé		√	
Leucopénie (baisse de globules blancs dans le sang) : infections, fatigue, fièvre, maux et douleurs, symptômes de type grippal		√	
Diminutions de plaquettes : ecchymoses (« bleus », saignements, fatigue et faiblesse		√	
Œdème périphérique (enflure des jambes et des pieds causée par une rétention de fluide) : enflure ou boursoufflement des jambes et des mains, se sentir lourd, douleurs ou rigidités	√		
TRÈS RARES			
Nécrolyse épidermique toxique: desquamation grave de la peau, en particulier au niveau de la bouche et des yeux			√
INCONNUS			
Troubles oculaires : - Myopie : problèmes de visions courants ou visions troubles - Glaucome : augmentation de la pression dans les yeux, douleur oculaire - Effusion choroïdale : angles morts, douleur oculaire, vision troubles			√
Anémie (diminution du nombre de globules rouges		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes / effets	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
dans le sang) : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement			
Inflammation du pancréas : douleur abdominale qui dure et s'aggrave lorsque vous vous allongez, nausées, vomissements		√	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; où en
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Entrepochez EDARBYCLOR entre 15 °C et 30 °C.
- Protéger de la lumière et de l'humidité.
- Conservez EDARBYCLOR dans le contenant d'origine. Ne transférez PAS EDARBYCLOR dans un flacon ou un contenant différent.
- Gardez EDARBYCLOR et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de EDARBYCLOR :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.bauschhealth.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-4261.

Le présent dépliant a été rédigé par Bausch Health, Canada Inc.:

Dernière révision : 12 juillet 2021