

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Bio-IRBESARTAN

Irbesartan Comprimés
75 mg, 150 mg et 300 mg

Norme maison

Bloqueur des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II

Biomed Pharma
100-5950, Ch. de la Côte de Liesse
Mont-Royal
Qc, H4T 1E2

Date de préparation:
21 septembre 2015

Numéro de contrôle : 187119

PRODUCT MONOGRAPH

Pr Bio-IRBESARTAN

Irbesartan Comprimés

75 mg, 150 mg et 300 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Bloqueur des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Bio-IRBESARTAN inhibe les effets de l'angiotensine II par blocage des récepteurs AT₁.

L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine. Ses effets incluent la vasoconstriction et la stimulation de la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale.

L'irbesartan inhibe les effets de vasoconstriction et de sécrétion d'aldostérone de l'angiotensine II, en bloquant spécifiquement, de façon non compétitive, sa liaison aux récepteurs AT₁ qui se trouvent dans de nombreux tissus. L'irbesartan n'exerce aucune activité agoniste sur les récepteurs AT₁. Les récepteurs AT₂ se trouvent, eux aussi, dans de nombreux tissus, mais, jusqu'à présent, ils n'ont pas été associés à l'homéostasie cardiovasculaire. L'irbesartan n'a essentiellement aucune affinité pour les récepteurs AT₂.

L'irbesartan n'inhibe pas l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ou kininase II, qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et qui décompose la bradykinine. Il ne bloque pas non plus l'effet de la rénine ou d'autres récepteurs d'hormones ou canaux ioniques qui jouent un rôle dans la régulation cardiovasculaire de la tension artérielle et de l'homéostasie du sodium.

Pharmacocinétique

L'irbesartan est un agent actif par suite de l'administration par voie orale. Son absorption, par suite de l'administration par voie orale, est rapide et totale, et sa biodisponibilité absolue moyenne se situe entre 60 et 80 %. La pharmacocinétique de l'irbesartan est linéaire sur toute la gamme des doses thérapeutiques, et sa demi-vie d'élimination finale moyenne se situe entre 11 et 15 heures. Après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales d'irbesartan sont atteintes en 1,5 à 2 heures. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans les trois jours.

L'irbesartan se fixe aux protéines plasmatiques, surtout à l'albumine et à l'acide α 1-glycoprotéinique à environ 96 %.

Le volume de distribution moyen de l'irbesartan se situe entre 53 et 93 litres. Les clairances rénale et plasmatique totales se situent entre 3,0 et 3,5 mL/minute et entre 157 et 176 mL/minute, respectivement.

L'irbesartan est métabolisé par glucuroconjugaison et par oxydation par le système du cytochrome P-450. Par suite de l'administration par voie orale ou intraveineuse de l'irbesartan marqué au ¹⁴C, plus de 80 % de la radioactivité plasmatique circulante est attribuable au médicament inchangé. Le principal métabolite circulant est le glycuconjugué inactif d'irbesartan (environ 6 %). Les métabolites oxydants restants n'augmentent pas de manière appréciable l'activité pharmacologique de l'agent.

L'irbesartan et ses métabolites sont excrétés par les voies biliaire et rénale. Par suite de l'administration par voie orale ou intraveineuse de l'irbesartan marqué au ^{14}C , environ 20 % de la radioactivité se retrouve dans l'urine, et le reste dans les selles. Une fraction inférieure à 2 % de la dose est excrétée dans l'urine, à l'état inchangé.

Les études *in vitro* portant sur l'irbesartan indiquent que l'oxydation est faite principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P-450; le métabolisme de l'irbesartan par la CYP3A4 est négligeable. L'irbesartan n'est pas métabolisé par les isoenzymes CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1; de plus, il ne les stimule ni ne les inhibe de façon marquée. On n'a observé aucune stimulation ni inhibition de la CYP3A4.

Chez les patients de plus de 65 ans, la demi-vie d'élimination de l'irbesartan n'a pas été modifiée de manière significative, mais les valeurs de l'aire sous la courbe et de la C_{\max} étaient d'environ 20 à 50 % plus élevées que celles notées chez les jeunes.

Les valeurs moyennes de l'ASC et de la C_{\max} n'ont pas été modifiées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale, de quelque gravité que ce soit, y compris chez les patients sous hémodialyse. Toutefois, on a noté des variations marquées chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

On n'a pas observé de changements significatifs de la pharmacocinétique de l'irbesartan par suite de l'administration répétée de doses orales à des patients souffrant de cirrhose légère à modérée. Il n'existe aucune donnée chez les patients atteints de maladie hépatique grave.

Pharmacodynamie

Chez des sujets en bonne santé, l'administration par voie orale d'une seule dose d'irbesartan allant jusqu'à 300 mg a entraîné une inhibition, dépendante de la dose, de l'effet vasopresseur de l'angiotensine II (en perfusion). L'inhibition a été totale (100 %) 4 heures après l'administration par voie orale d'une dose de 150 mg ou de 300 mg. Vingt-quatre heures après l'administration de 150 mg et de 300 mg d'irbesartan, une inhibition partielle de 40 % et de 60 %, respectivement, était toujours présente.

Chez les patients hypertendus, l'inhibition des récepteurs de l'angiotensine II, suivant l'administration prolongée d'irbesartan, élève de 1,5 à 2 fois les concentrations plasmatiques d'angiotensine II et de 2 à 3 fois les taux plasmatiques de rénine. Les concentrations d'aldostérone diminuent généralement après l'administration d'irbesartan. Toutefois, aux doses recommandées, les concentrations sériques de potassium ne sont pas modifiées de façon significative.

Au cours des études cliniques, on n'a noté qu'une hausse minime de l'effet hypotenseur à des doses de plus de 300 mg.

L'effet antihypertenseur de l'irbesartan se manifeste après l'administration de la première dose et il est très notable après une à deux semaines, l'effet maximal se produisant dans les quatre à six semaines. Lors des études prolongées, l'effet de l'irbesartan s'est maintenu pendant plus d'un an. Des études contrôlées ont révélé que la fréquence cardiaque moyenne est restée essentiellement inchangée chez les patients traités par l'irbesartan.

On ne constate aucun effet rebond après l'arrêt du traitement par l'irbesartan.

Chez les patients hypertendus de race noire, la réponse de la tension artérielle à la monothérapie par l'irbesartan a été plus faible que chez les patients de race blanche.

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparée

Une étude croisée de bioéquivalence à répartition aléatoire, deux périodes, à dose unique comparant le produit testé [Bio-IRBESARTAN, comprimé pelliculé de 300 mg (Biomed Pharma)] avec le produit de référence [AVAPRO[®] (Irbesartan), comprimé de 300 mg de Sanofi-Aventis Canada Inc.] a été conduit auprès de 29 hommes adultes en bonne santé et à jeun.

Sommaire des données de biodisponibilité comparée				
Irbesartan (1 dose de 300 mg)				
À partir de paramètres mesurés/sujets à jeun				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence[†]	Rapport des moyennes	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _t (pg•h/mL)	11 201.66 12419.75 (41.16)	10 491.58 11356.13 (43.40)	106.8	95.5 - 119.4
ASC _{Inf} (pg•h/mL)	12 682.15 14003.02 (40.92)	11 603.12 12 617.00 (44.59)	109.3	98.1 - 121.8
C _{max} (pg/mL)	3 032.93 3 207.10 (33.43)	2 684.11 2 818.99 (33.12)	113.0	102.6 - 124.5
T _{max} # (h)	2.00 (56.20)	1.80 (65.02)		
T _{1/2} # (h)	7.92 (83.00)	5.86 (74.76)		

* Bio-IRBESARTAN (irbesartan) en comprimés de 300 mg (Biomed Pharma).
[†] Avapro^{MD} (irbesartan) en comprimés de 300 mg (Sanofi-Aventis Canada inc.) a été acheté au Canada.
Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

On a mené deux études, IDNT et IRMA 2, afin d'analyser les effets de l'irbesartan chez des patients souffrant d'hypertension et de néphropathie associée au diabète de type 2.

ÉTUDE IDNT:

IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) a été une étude contrôlée, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, portant sur la morbidité et la mortalité et comparant l'irbesartan, l'amlodipine et un placebo. Chez 1 715 patients hypertendus souffrant de diabète de type 2 (protéinurie \geq 900 mg/jour et taux de créatinine sérique de 1,0 à 3,0 mg/dL), on a examiné les effets prolongés (moyenne de 2,6 ans) de l'irbesartan sur l'évolution de la néphropathie et la mortalité, toutes causes confondues. De plus, on a évalué un critère d'évaluation secondaire, soit l'effet de l'irbesartan sur le risque d'épisodes cardiovasculaires d'issues fatale et non fatale. Parmi les critères d'exclusion les plus importants, notons l'âge (< 20 ans) de la manifestation du diabète de type 2, la maladie occlusive réno-vasculaire touchant les deux reins ou un seul dans le cas du rein solitaire et l'angine de poitrine instable.

Les patients ont été randomisés pour recevoir l'irbesartan à 75 mg (n = 579), l'amlodipine à 2,5 mg (n = 567) ou le placebo correspondant à l'un ou l'autre médicament (n = 569), une fois par jour. La dose a été ensuite majorée jusqu'à la dose d'entretien de 300 mg d'irbesartan ou de 10 mg d'amlodipine, selon la tolérance du patient. Ceux sous placebo ont reçu les comprimés

correspondants. Des agents antihypertenseurs additionnels ont été ajoutés, selon les besoins, aux trois volets thérapeutiques de l'étude (excluant les inhibiteurs de l'ECA, d'autres bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II et les inhibiteurs des canaux calciques), pour permettre l'atteinte de la tension artérielle cible de 135/85 mm Hg ou moins, dans tous les groupes, ou une réduction de 10 mm Hg de la tension systolique si la mesure initiale était > 160 mm Hg. Des 579 patients randomisés pour recevoir l'irbesartan, 442 ont mené à terme la phase à double insu. Toutes les analyses ont été menées chez les patients retenus au début de l'étude clinique.

Point d'aboutissement primaire - étude IDNT

Temps écoulé jusqu'à la multiplication par deux des concentrations initiales de créatinine sérique, l'installation d'une insuffisance rénale au stade ultime ou jusqu'au décès

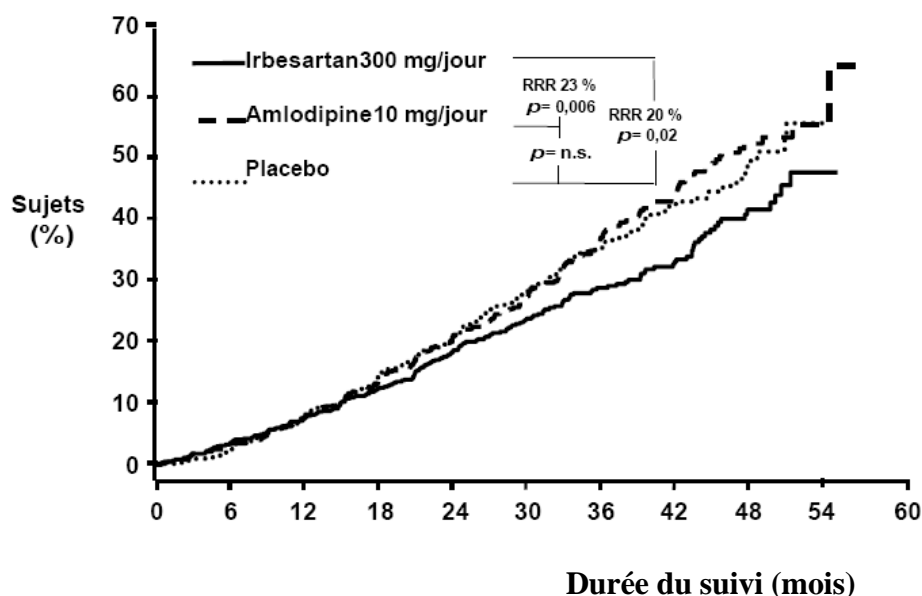


Tableau 1. Comparaison des principaux critères d'évaluation composés (étude IDNT)

Épisode	Nombre (%) de sujets			Risque relatif		
	Placebo n = 569	Irbesartan n = 579	Amlodipine n = 567	Estimatif (réduction en %)	Intervalle de confiance à 95 %	<i>p</i>
Irbesartan vs placebo						
Point d'aboutissement primaire composé*	222 (39,0)	189 (32,6)	—	0,80 (20)	0,66-0,97	0,023
Irbesartan vs. amlodipine						
Point d'aboutissement primaire composé*	—	189 (32,6)	233 (41,1)	0,77 (23)	0,63-0,93	0,006

*Première manifestation de l'un des épisodes suivants: multiplication par deux des concentrations de créatinine sérique, installation d'une insuffisance rénale au stade ultime (IRSU) ou décès, toutes causes confondues.

L'irbesartan a entraîné une réduction du risque relatif de 20 % (réduction du risque absolu de 6,4 %) du point d'aboutissement primaire composé (première manifestation de l'un des épisodes suivants: multiplication par deux des concentrations initiales de créatinine sérique, installation d'une insuffisance rénale au stade ultime (IRSU) ou décès, toutes causes confondues) comparativement au placebo ($p = 0,023$) et une réduction du risque relatif de 23 % (réduction du risque absolu de 8,5 %) comparativement à l'amlodipine ($p = 0,006$). Lorsqu'on a analysé chaque élément du point d'aboutissement primaire composé, on n'a observé aucun effet sur les décès, toutes causes confondues, ni aucun effet marqué sur le temps écoulé jusqu'à l'installation de l'insuffisance rénale au stade ultime. Toutefois, on a noté une réduction significative du temps écoulé jusqu'à la multiplication par deux des concentrations initiales de créatinine sérique. L'irbesartan ralentit l'évolution de l'insuffisance rénale chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique et d'une protéinurie manifeste. L'irbesartan a également entraîné une réduction significative du taux d'excrétion urinaire des protéines et de l'albumine par rapport au placebo ou à l'amlodipine ($p < 0,001$ lors des deux comparaisons). On a atteint une tension artérielle similaire dans le groupe sous irbesartan à 300 mg et dans celui sous amlodipine à 10 mg.

Le traitement par l'irbesartan a diminué le risque de multiplication par deux des concentrations initiales de créatinine sérique, pendant une période prolongée, comme point d'aboutissement distinct (33 %) et a entraîné une réduction du risque absolu de 6,8 %.

Le risque de multiplication par deux des concentrations initiales de créatinine sérique ou d'IRSU a été diminué de 26 % par rapport au placebo (réduction du risque absolu de 6,2 %), de 34 % par rapport à l'amlodipine (réduction du risque absolu de 10,0 %) (réduction du risque cumulé de 30 %, $p = 0,0005$). L'effet rénoprotecteur de l'irbesartan semble être indépendant de la baisse de la tension artérielle générale.

Il n'y a pas eu de différence significative dans l'évaluation des épisodes cardiovasculaires d'issue fatale ou non fatale (décès par atteinte cardiovasculaire, infarctus du myocarde d'issue non fatale, hospitalisation dictée par l'insuffisance cardiaque, trouble neurologique permanent attribuable à un accident vasculaire cérébral ou amputation au-dessus de la cheville) parmi les trois groupes de traitement.

Les données sur l'innocuité tirées de cette étude paraissent dans la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES.

Étude IRMA 2:

IRMA 2 (*Effects of Irbesartan on Micro Albuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*) a été une étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, portant sur la morbidité et menée chez 590 patients hypertendus présentant un diabète de type 2, une microalbuminurie (de 20 à 200 $\mu\text{g}/\text{min}$; de 30 à 300 mg/jour) et une fonction rénale normale (taux de créatinine sérique $\leq 1,5$ mg/dL chez les hommes et $\leq 1,1$ mg/dL chez les femmes). Le dépistage de l'albumine dans les urines a révélé que les patients atteints de microalbuminurie sont exposés à un risque de 10 à 20 fois plus élevé de manifester une néphropathie diabétique que les patients dont l'albuminurie est normale. Parmi les 590 patients, 201 ont reçu un placebo, 195, l'irbesartan à 150 mg et 194, l'irbesartan à 300 mg.

On a étudié comme point d'aboutissement primaire les effets de longue durée (2 ans) de l'irbesartan sur l'évolution vers une protéinurie clinique (manifeste) (taux d'excrétion urinaire d'albumine (TEA) > 200 µg/min [> 300 mg/jour] et augmentation du TEA d'au moins 30 % par rapport aux valeurs initiales). De plus, après un an et deux ans de traitement, on a évalué l'effet de l'irbesartan sur le changement du TEA pendant la nuit et sur l'altération de la clairance de la créatinine sur 24 heures. L'âge d'apparition du diabète de type 2 (< 20 ans), la néphropathie occlusive touchant les deux reins ou un rein solitaire et l'angine de poitrine instable ont été parmi les critères d'exclusion les plus importants.

L'irbesartan à 300 mg a entraîné une réduction du risque relatif de 70 % (réduction du risque absolu de 9,8 %) associé à l'apparition d'une protéinurie clinique (manifeste) comparativement au placebo ($p = 0,0004$). La réduction du risque relatif lié à l'apparition d'une protéinurie clinique (manifeste) lors de l'administration de l'irbesartan à 150 mg n'a pas été significative sur le plan statistique. Le ralentissement de l'évolution vers une protéinurie clinique (manifeste) a été évident dès le troisième mois et s'est poursuivi pendant une période de deux ans.

Point d'aboutissement primaire- IRMA 2 Temps coulé jusqu'à l'apparition d'une protéinurie manifeste

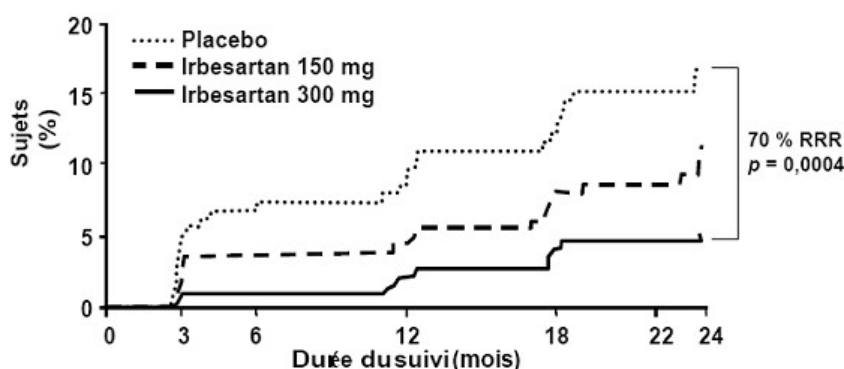


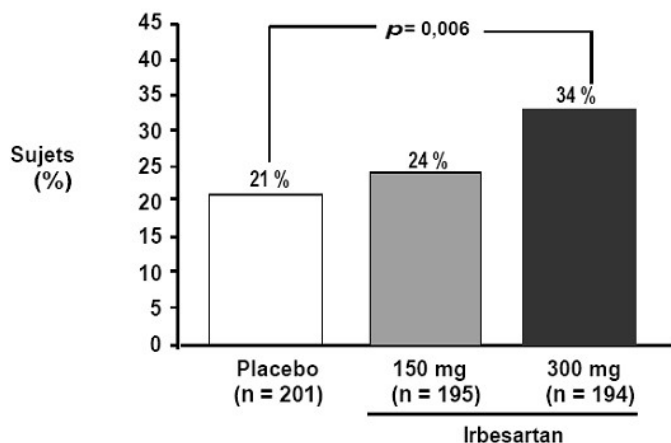
Tableau 2. Temps écoulé jusqu'à l'apparition d'une protéinurie manifeste (irbesartan à 300 mg vs placebo) (étude IRMA 2)

Épisode	Nombre (%) de sujets		Risque relatif		
	Placebo n = 201	Irbesartan n = 195	Estimatif (réduction en %)	Intervalle de confiance à 95 %	p
Point d'aboutissement primaire	30 (14,9)	10 (5,2)	0,295 (70)	0,144– 0,606	0,0004

Le retour à une albuminurie normale (< 20 µg/min; < 30 mg/jour) a été plus fréquent dans le groupe sous irbesartan à 300 mg (34 %) que dans le groupe recevant le placebo (21 %). L'irbesartan à 300 mg a réduit de 43 % ($p = 0,0001$) le taux d'excrétion urinaire d'albumine après 24 mois.

IRMA 2

Normalisation du taux d'excrétion urinaire d'albumine



Les données sur l'innocuité tirées de cette étude paraissent dans la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Bio-IRBESARTAN est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle.

Bio-IRBESARTAN est également indiqué dans le traitement des patients hypertendus souffrant de diabète de type 2 et de néphropathie afin de ralentir l'évolution de la néphropathie, mesurée par la réduction de la microalbuminurie et la multiplication par deux des concentrations initiales de créatinine sérique (voir Études cliniques).

Bio-IRBESARTAN peut être administré en monothérapie ou en association avec un diurétique thiazidique.

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité d'un traitement concomitant par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

CONTRE-INDICATIONS

L'administration de Bio-IRBESARTAN est contre-indiquée chez les patients ayant une hypersensibilité à l'un de ses ingrédients.

L'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (BRA), y compris de Bio-IRBESARTAN, avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou de type 2) ou d'insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m² est contre-indiquée (voir PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] et insuffisance rénale, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] avec des BRA, des inhibiteurs de l'ECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

MISES EN GARDE

Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation de bloqueurs des récepteurs AT₁ de l'angiotensine (BRA) au cours de la grossesse peut entraîner la morbidité et même la mort chez le fœtus. En cas de grossesse, on devrait interrompre le plus tôt possible l'administration de Bio-IRBESARTAN (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières).

Populations particulières

Usage pendant la grossesse

Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), administrés à des femmes enceintes, peuvent entraîner, chez le fœtus ou le nouveau-né, la morbidité et même la mort. En cas de grossesse, on devrait interrompre le plus tôt possible l'administration de Bio-IRBESARTAN.

L'utilisation d'un BRA pendant la grossesse est déconseillée. Les données épidémiologiques sur le risque de tératogénicité suivant l'exposition aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (une autre classe de médicaments agissant sur le SRAA) durant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes. Toutefois, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Étant donné les données actuellement disponibles sur le risque pendant le traitement avec un BRA, des risques semblables pourraient exister pour cette classe de médicaments. Les patientes qui souhaitent devenir enceintes doivent prendre un traitement antihypertenseur de rechange, dont le profil d'innocuité a été établi durant la grossesse. En cas de grossesse, le traitement par un bloqueur de l'angiotensine II doit être interrompu sur-le-champ, et, le cas échéant, un traitement de rechange doit être instauré.

L'utilisation de BRA au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse est associée à une fœtotoxicité chez l'humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, ossification du crâne, retard) et à une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

On devrait suivre de près l'état des nourrissons ayant été exposés in utero à un BRA pour déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, on devrait s'attacher à la normalisation de la tension artérielle et de l'irrigation rénale. Une transfusion d'échange peut s'avérer nécessaire pour renverser l'hypotension et pour suppléer à une fonction rénale altérée. Cependant, le peu de données sur ces procédures n'a pas montré de bienfait clinique significatif. L'irbesartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

Mères allaitantes

On ne sait pas si Bio-IRBESARTAN est excrété dans le lait maternel. Cependant, on a décelé des taux importants de radioactivité dans le lait des rates allaitantes. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et que le risque d'affecter gravement le nourrisson allaité au sein est possible, le médecin devrait décider s'il faut arrêter ou bien l'allaitement au sein ou bien l'administration du médicament, compte tenu de l'importance du médicament pour la mère.

Hypotension – Patients présentant une déplétion volumique

On a signalé, à l'occasion, une hypotension symptomatique après l'administration de l'irbesartan et, dans certains cas, après la prise de la première dose. L'hypotension se manifesterait plus vraisemblablement chez des patients qui présentent une déplétion volumique induite par des diurétiques,

un régime hyposodé, la dialyse, la diarrhée ou des vomissements. Chez ces patients, on devrait amorcer le traitement sous surveillance médicale étroite en raison du risque de chute de la tension artérielle (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il faudrait tenir compte des considérations similaires chez les patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie vasculaire cérébrale chez lesquels une baisse excessive de la tension artérielle pourrait entraîner l'infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

PRÉCAUTIONS

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA):

Des données probantes suggèrent que la coadministration d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (BRA), comme Bio-IRBESARTAN, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou de type 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée à grave ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Par conséquent, l'utilisation d'AVAPRO en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS). En outre, la coadministration de BRA, y compris Bio-IRBESARTAN, avec d'autres bloqueurs du SRA, comme les inhibiteurs de l'ECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Insuffisance rénale

Par suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, on a noté des modifications de la fonction rénale chez les sujets prédisposés. En effet, chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, par exemple, ceux présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose unilatérale dans le cas d'un rein solitaire ou ceux souffrant d'insuffisance cardiaque grave, on a associé le traitement par des médicaments qui inhibent ce système à l'apparition d'une oligurie ou d'une azotémie évolutive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les sujets prédisposés, l'administration concomitante d'un diurétique pourrait accroître le risque.

L'utilisation de BRA, y compris Bio-IRBESARTAN, ou d'inhibiteurs de l'ECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). (Voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] avec des BRA, des inhibiteurs de l'ECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

Lors du traitement par l'irbesartan, une évaluation appropriée de la fonction rénale s'impose.

Lors de l'étude IDNT, chez les patients hypertendus souffrant de diabète de type 2 associé à une protéinurie ($\geq 900 \text{ mg/jour}$), soit une population exposée à un risque élevé de sténose des artères rénales, on n'a observé aucune élévation précoce aiguë des taux de créatinine sérique attribuable à la maladie artérielle rénale (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Études cliniques; Hypertension et néphropathie associée au diabète de type 2).

Sténose valvulaire

En raison de certaines présomptions théoriques, on peut se préoccuper du fait que les patients souffrant d'une sténose aortique pourraient être particulièrement exposés au risque d'une irrigation coronarienne

réduite lorsqu'ils sont traités par des vasodilatateurs parce que, dans leur cas, on n'assiste pas à une réduction aussi marquée de la postcharge.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de l'irbesartan n'ont pas été établies.

Personnes âgées

Parmi les 4 140 patients hypertendus ayant reçu l'irbesartan pendant les études cliniques, 793 étaient âgés de 65 ans ou plus. On n'a observé aucune différence globale, reliée à l'âge, en ce qui a trait aux effets secondaires; toutefois, on ne peut écarter le risque d'une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées.

Généralités

L'effet de l'irbesartan sur la capacité de conduire une automobile ou de faire fonctionner des machines dangereuses n'a pas été étudié, mais, d'après sa pharmacodynamique, il est peu vraisemblable que l'irbesartan affecte cette capacité. Toutefois, si l'on s'engage dans de telles activités, on devrait prendre en considération le fait que, pendant un traitement antihypertenseur, il arrive parfois que des étourdissements ou de la fatigue se manifestent.

Interactions médicamenteuses

Diurétiques

Les patients prenant un diurétique, particulièrement depuis peu, pourraient présenter à l'occasion une baisse excessive de la tension artérielle après l'amorce du traitement par Bio-IRBESARTAN en comprimés. On peut réduire le risque d'hypotension symptomatique induite par Bio-IRBESARTAN en comprimés en arrêtant la prise du diurétique avant d'administrer l'irbesartan ou en en diminuant la dose initiale (voir MISES EN GARDE – Hypotension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On n'a signalé aucune interaction d'importance clinique lors de l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques.

Agents d'épargne potassique

Étant donné que Bio-IRBESARTAN diminue la production d'aldostérone, on ne devrait administrer de suppléments de potassium ou des diurétiques d'épargne potassique que dans le cas d'une hypokaliémie diagnostiquée et en suivant de près les taux de potassium sérique. Les substituts de sel contenant du potassium devraient être utilisés avec prudence.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Chez les patients qui sont âgés ou qui présentent une déplétion volumique (dont ceux qui prennent des diurétiques) ou une altération de la fonction rénale, l'administration concomitante d'un AINS, y compris d'un inhibiteur sélectif de la COX-2, et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, dont l'irbesartan, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, dont une éventuelle insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont habituellement réversibles. On recommande une surveillance périodique de la fonction rénale chez les patients qui prennent l'irbesartan et un AINS en concomitance. L'effet antihypertensif des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris de l'irbesartan, peut être atténué par la prise d'un AINS, y compris d'un inhibiteur sélectif de la COX-2.

Sels de lithium

Comme avec les autres médicaments qui éliminent le sodium, la clairance du lithium peut être réduite. Il faut donc suivre de près les concentrations sériques de lithium, si l'on administre des sels de lithium.

Warfarine

Lors de l'administration de 300 mg d'irbesartan, une fois par jour, une fois que l'état d'équilibre a été atteint, on n'a noté aucun effet pharmacodynamique sur le temps de prothrombine chez les sujets dont l'état était stabilisé par la warfarine.

Digoxine

Lors de l'administration de 150 mg d'irbesartan, une fois par jour, une fois que l'état d'équilibre a été atteint, on n'a observé aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre.

Simvastatine

Lorsque l'irbesartan a été administré dans le cadre d'une étude portant sur l'administration d'une seule dose faible à 12 jeunes hommes en bonne santé, âgés de 19 à 39 ans, les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de simvastatine n'ont pas été altérées par l'administration concomitante de 300 mg d'irbesartan. Les valeurs de la simvastatine ont fortement varié, qu'elle ait été administrée seule ou en association avec l'irbesartan.

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des BRA, des inhibiteurs de l'ECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène:

Le double blocage du système rénine-angiotensine avec des BRA, des inhibiteurs de l'ECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète et/ou d'insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandé chez les autres patients, car un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. Voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA).

EFFETS INDÉSIRABLES

L'innocuité de l'irbesartan a été évaluée chez plus de 4 100 patients atteints d'hypertension essentielle, dont 1 300 environ ont été traités pendant plus de 6 mois et 400, pendant au moins une année.

Lors d'études cliniques contrôlées par placebo, on a interrompu le traitement en raison d'un effet secondaire clinique indésirable chez 3,3 % des patients traités par l'irbesartan, par rapport à 4,5 % des patients recevant le placebo.

La syncope et l'hypotension, effets indésirables potentiellement graves, ont été rarement signalées chez les sujets recevant l'irbesartan lors d'études cliniques contrôlées.

Les effets indésirables qui se sont manifestés lors des études cliniques contrôlées par placebo chez au moins 1 % des 2 606 patients hypertendus sont les suivants:

Appareil ou système/réaction	Irbesartan n = 1965	Placebo n = 641
Réactions généralisées		
Douleurs abdominales	1,4	2,0
Douleurs thoraciques	1,8	1,7
Œdème	1,5	2,3
Fatigue	4,3	3,7
Appareil cardiovasculaire		
Tachycardie	1,2	0,9
Réactions dermatologiques		
Rash	1,3	2
Appareil gastro-intestinal		
Diarrhée	3,1	2,2
Dyspepsie/brûlures d'estomac	1,7	1,1
Nausées/vomissements	2,1	2,8
Appareil locomoteur/tissus conjonctifs		
Douleurs musculosquelettiques	6,6	6,6
Système nerveux		
Anxiété/nervosité	1,1	0,9
Céphalée	12,3	16,7
Étourdissement	4,9	5,0
Appareil respiratoire		
Toux	2,8	2,7
Appareil génito-urinaire		
Infection des voies urinaires	1,1	1,4

L'incidence d'hypotension ou d'hypotension orthostatique a été de 0,4 % chez les patients recevant l'irbesartan, sans égard à la dose, et de 0,2 % chez ceux prenant le placebo.

De plus, on a noté chez moins de 1 % des patients recevant l'irbesartan, les effets suivants qui pourraient être importants et qui pourraient ou non être reliés au médicament:

Corps entier: fièvre.

Appareil cardiovasculaire: bouffées vasomotrices, hypertension, infarctus du myocarde, angine de poitrine, arythmies et troubles de la conduction, arrêt cardiorespiratoire, insuffisance cardiaque, crise hypertensive.

Réactions dermatologiques: prurit, dermatite, ecchymoses, érythème, urticaire, photosensibilité.

Glandes endocrines: dysfonctionnement sexuel, modification de la libido, goutte.

Appareil gastro-intestinal: constipation, gastroentérite, flatulence, distension abdominale, hépatite.

Appareil locomoteur: crampes musculaires, arthrite, myalgie, faiblesse musculaire.

Système nerveux: troubles du sommeil, engourdissement, somnolence, vertiges, dépression, paresthésie, tremblements, accès ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral.

Reins et appareil génito-urinaire: miction anormale.

Appareil respiratoire: épistaxis, trachéobronchite, congestion pulmonaire, dyspnée, respiration sifflante.

Les cinq sens classiques: troubles de la vision, anomalie de l'ouïe, conjonctivite, altération du goût.

Études cliniques portant sur l'hypertension et la néphropathie associée au diabète de type 2

Lors d'études cliniques menées chez des patients souffrant d'hypertension et de néphropathie associée au diabète de type 2 (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Études cliniques: Hypertension et néphropathie associée au diabète de type 2), les effets indésirables attribuables au médicament ont été semblables à ceux notés lors des études cliniques portant sur des patients hypertendus, à l'exception des symptômes orthostatiques (étourdissements, vertiges orthostatiques et hypotension orthostatique), qui ont été observés lors de l'étude IDNT (The Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) (protéinurie ≥ 900 mg/jour et concentrations de créatinine sérique de 1,0 à 3,0 mg/dL). Lors de l'étude IDNT, les symptômes orthostatiques se sont manifestés plus fréquemment dans le groupe sous irbesartan en comprimés (étourdissements 10,2 %, vertiges orthostatiques 5,4 %, hypotension orthostatique 5,4 %) que dans le groupe sous placebo (étourdissements 6,0 %, vertiges orthostatiques 2,7 %, hypotension orthostatique 3,2 %). Les taux (%) d'abandons dus aux symptômes orthostatiques dans le groupe sous irbesartan en comprimés par rapport au groupe recevant le placebo ont été les suivants: étourdissements 0,3 vs 0,5; vertiges orthostatiques 0,2 vs 0,0 et hypotension orthostatique, 0,0 vs 0,0.

Résultats des épreuves de laboratoire

Lors des études cliniques contrôlées portant sur l'hypertension, dans quelques rares cas, on a associé à l'administration d'irbesartan des différences importantes sur le plan clinique dans les résultats des épreuves de laboratoire.

Tests de l'exploration fonctionnelle hépatique: Lors d'études contrôlées par placebo, on a noté une élévation d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale des concentrations d'ASAT et d'ALAT chez 0,1 % et 0,2 %, respectivement, des patients traités par l'irbesartan, et chez 0,3 % et 0,3 %, respectivement, de ceux recevant le placebo. L'incidence cumulative de l'élévation d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale des concentrations d'ASAT et (ou) d'ALAT a été de 0,4 % chez les patients traités par l'irbesartan pendant une période moyenne de plus d'un an.

Hyperkaliémie: Lors d'études cliniques menées chez des patients souffrant de néphropathie diabétique, les paramètres des analyses de laboratoire, à l'exception de l'hyperkaliémie, étaient similaires entre les cas d'hypertension associée au diabète de type 2 et à une néphropathie, et les cas d'hypertension. Lors d'une étude contrôlée par placebo, menée chez 590 patients souffrant d'hypertension, de diabète de type 2 et de microalbuminurie, présentant une fonction rénale normale (étude IRMA 2), une hyperkaliémie $\geq 5,5$ mEq/L s'est manifestée chez 29,4 % des patients du groupe recevant l'irbesartan à 300 mg et chez 22 % des patients du groupe sous placebo. Le taux d'abandons du traitement en raison d'hyperkaliémie a été de 0,5 % dans le groupe sous irbesartan.

Dans le cadre d'une autre étude contrôlée par placebo, menée chez 1 715 patients souffrant d'hypertension, de diabète de type 2 et présentant une protéinurie ≥ 900 mg/jour et des concentrations de créatinine sérique variant de 1,0 à 3,0 mg/dL (étude IDNT), une hyperkaliémie $\geq 5,5$ mEq/L s'est manifestée chez 46,3 % des patients du groupe sous irbesartan et chez 26,3 % des patients sous

placebo. Le taux d'abandons du traitement en raison d'hyperkaliémie a été de 2,1 % et de 0,4 % dans les groupes recevant l'irbesartan et le placebo, respectivement.

Urée et créatinine sérique: On a observé de légères élévations de l'azotémie ou de la créatinine sérique chez moins de 0,7 % des patients souffrant d'hypertension essentielle traités par l'irbesartan seul, par rapport à 0,9 % des patients recevant le placebo.

Hémoglobine: Des diminutions moyennes de l'hémoglobine de 0,16 g/dL ont été observées chez des patients recevant l'irbesartan. On n'a dû abandonner le traitement chez aucun patient en raison d'anémie.

Neutropénie: Une neutropénie ($< 1\ 000$ cellules/mm³) a été observée chez 0,3 % des patients traités par l'irbesartan, par rapport à 0,5 % de ceux recevant le placebo.

Lors des études cliniques, l'incidence des effets suivants, liés ou non au médicament, a été inférieure à 1 %: anémie, thrombocytopénie, lymphocytopénie et élévation de la créatine-kinase.

Expérience après la commercialisation du produit

Après la commercialisation de l'irbesartan, on a rarement signalé des cas d'angio-œdème (enflure du visage, des lèvres ou de la langue). Les réactions indésirables suivantes, sans égard au lien avec le médicament, ont été observées après la commercialisation: syncope, asthénie, myalgie, ictère, résultats élevés des tests d'exploration fonctionnelle hépatique et dysfonctionnement rénal incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (voir PRÉCAUTIONS - Insuffisance rénale).

Des cas de douleurs musculaires, de faiblesse musculaire, de myosite et de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients recevant des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On n'a signalé que peu de cas de surdosage avec l'irbesartan et aucune séquelle clinique importante. Les surdosages signalés ont varié de 600 à 900 mg par jour. La durée des surdosages allait de 2 à 3 semaines jusqu'à 30 jours ou plus. Aucun symptôme n'a été associé au surdosage et aucune séquelle clinique n'a été observée. Des expériences menées chez des adultes qui ont été exposés à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant 8 semaines n'ont révélé aucune toxicité.

Les manifestations les plus vraisemblables de surdosage sont l'hypotension et la tachycardie; la bradycardie pourrait également être un effet du surdosage.

On ne dispose d'aucune donnée précise sur le traitement du surdosage avec irbesartan en comprimés. Toutefois, il est recommandé de suivre le patient de près et de lui administrer un traitement symptomatique de soutien. Les mesures suggérées consistent à provoquer les vomissements et (ou) à effectuer un lavage gastrique. Le charbon activé peut s'avérer utile dans le traitement du surdosage.

Irbesartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Avant d'amorcer le traitement, il faut prendre en considération les traitements antihypertenseurs récents, l'ampleur de l'élévation de la tension artérielle, les restrictions sodiques et d'autres facteurs cliniques

pertinents. Il pourrait également s'avérer nécessaire d'adapter la dose des autres antihypertenseurs, administrés en même temps que Bio-IRBESARTAN en comprimés.

Bio-IRBESARTAN en comprimés peut être administré avec ou sans aliments.

Hypertension essentielle

La dose initiale recommandée de Bio-IRBESARTAN en comprimés est de 150 mg, une fois par jour. Chez les patients dont l'hypertension n'est pas adéquatement maîtrisée, on peut majorer la dose jusqu'à 300 mg par jour.

Hypertension essentielle accompagnée d'une néphropathie associée au diabète de type 2

La dose initiale recommandée de Bio-IRBESARTAN en comprimés est de 150 mg, une fois par jour. Chez les patients dont la tension artérielle n'est pas bien maîtrisée, on peut majorer la dose jusqu'à 300 mg, une fois par jour, ce qui représente la dose d'entretien de choix.

Aucune adaptation posologique initiale n'est nécessaire chez les personnes âgées ou chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique; PRÉCAUTIONS – Personnes âgées). Toutefois, on recommande d'administrer une dose initiale de 75 mg aux patients sous hémodialyse qui semblent présenter une sensibilité accrue.

Aucune adaptation posologique initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique).

Administration concomitante de diurétiques

Puisque les patients recevant des diurétiques peuvent présenter une déplétion volumique et être, par le fait même, davantage prédisposés à l'hypotension après l'amorce d'un traitement antihypertenseur additionnel, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on commence le traitement par Bio-IRBESARTAN en comprimés. Lorsque cela est possible, il faut cesser l'administration de tout diurétique deux ou trois jours avant le début du traitement par Bio-IRBESARTAN en comprimés afin de réduire le risque d'hypotension (voir MISES EN GARDE – Hypotension et PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses). Si l'état du patient ne permet pas cette démarche, on doit faire preuve de prudence et surveiller la tension artérielle de près. La dose initiale recommandée de Bio-IRBESARTAN en comprimés est de 75 mg, une fois par jour, chez les patients hypovolémiques (voir MISES EN GARDE – Hypotension). Par la suite, on peut adapter la dose selon la réponse du patient.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

I. INGRÉDIENT ACTIF

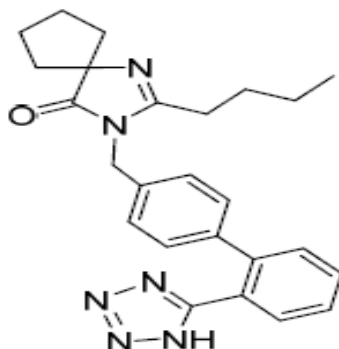
Nom commercial: Bio-IRBESARTAN

Dénomination commune: Irbesartan

Nom chimique: 2-butyl-3-[21-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl]-1,3-diazaspiro [4,4] non-1-en-4-one.

Formule empirique: C₂₅ H₂₈ N₆O

Formule développée:



Poids moléculaire: 428,53 g/mol

Description: L'irbesartan est une poudre cristalline blanche à blanc cassé. C'est un composé non polaire dont le coefficient de partage (octanol/eau) est de 10,1 à un pH de 7,4. L'irbesartan est légèrement soluble dans l'alcool et le chlorure de méthylène, et pratiquement insoluble dans l'eau.

II. COMPOSITION

En plus de l'ingrédient actif, l'irbesartan, chaque comprimé contient: monohydrate de lactose, silice anhydre colloïdal, cellulose microcristalline, croscarmellose sodium, hypromellose, amidon prégélatinisé, stearate de magnésium, dioxyde de titane et macrogol.

III. ENTREPOSAGE

Les comprimés Bio-IRBESARTAN peuvent être conservés à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

PRÉSENTATIONS ET FORMES POSOLOGIQUES

Forme posologique:

Les comprimés de Bio-IRBESARTAN sont disponibles en forme ovale, comprimés pelliculés en trois forces posologiques: 75 mg, 150 mg et 300 mg. Toutes les formulations sont des produits à libération immédiate. Une brève description physique des trois formes posologiques est fourni ci-dessous:

Les comprimés de Bio-IRBESARTAN de 75 mg sont blancs à blanchâtres, ovales, biconvexes, pelliculés et portent la mention « J » d'un côté et « 75 » de l'autre.

Les comprimés de Bio-IRBESARTAN de 150 mg sont blancs, ovales, biconvexes, pelliculés et portent la mention « J » d'un côté et « 150 » de l'autre.

Les comprimés de Bio-IRBESARTAN de 300 mg sont blancs, ovales, biconvexes, pelliculés et portent la mention « J » d'un côté et « 300 » de l'autre.

Les comprimés de Bio-IRBESARTAN sont disponibles en bouteilles de 100 comprimés.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe (N)	Voie d'administration	DL₅₀ (mg/kg)
Souris	M (5) F (5)	orale	> 2 000
Rat	M (5) F (5)	orale	> 2 000
Souris	M (5) F (5)	intraveineuse	> 50
Rat	M (5) F (5)	intraveineuse	> 50
Souris	M (5) F (5)	intrapéritonéale	200 – 2 000
Rat	M (5) F (5)	intrapéritonéale	200 – 2 000

Après l'administration d'une seule dose, la toxicité a été légère, sans qu'aucun organe cible n'ait été affecté. On n'a noté que très peu d'effets toxiques, caractérisés par une pilo-érection ou la somnolence, lors de l'administration de 2 000 mg/kg par voie orale, de 200 mg/kg par voie intrapéritonéale et de 50 mg/kg par voie intraveineuse. Les études de toxicité aiguë sur l'administration d'irbesartan par voie orale, menées chez des rats et des souris, ont indiqué que les doses létales étaient supérieures à 2 000 mg/kg, donc qu'elles étaient d'environ 25 à 50 fois supérieures, respectivement, à la dose maximale administrée chez l'humain (300 mg) sur une base de calcul en mg/m².

Toxicité subaiguë et chronique

Espèce/ souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/ jour)	Voie d'admini- stration	Durée	Effets
TOXICITÉ SUBAIGUË					
Rat	M (10) F (10)	0, 30, 70, 150	P.O.	4 semaines	L'irbesartan n'a induit qu'une légère diminution des taux d'hémoglobine (à 150 mg/kg) et une légère élévation de la glycémie (≥ 30 mg/kg) et des taux d'urée (≥ 70 mg/kg), de créatinine et de potassium (à 150 mg/kg), ainsi qu'une légère diminution des concentrations et de l'excrétion urinaires de Na^+ et de Cl^- (≥ 30 mg/kg).
Rat	M (10) F (10)	0; 0,8; 2; 5	I.V.	16 jours	Très légère élévation des taux plasmatiques de Na^+ et de Cl^- ($\geq 0,8$ mg/kg/jour chez les mâles). Très légère élévation des taux plasmatiques de K^+ et des taux d'ASAT, et une légère diminution du poids relatif des reins à des doses de 5 mg/kg/jour chez les mâles.
Singe	M (3) F (3)	0, 10, 30, 90	P.O.	4 semaines	Hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliée à la dose (à partir de 30 mg/kg/jour).
Singe	M (3) F (3)	0, 250, 500, 1 000	P.O.	4 semaines	À des doses ≥ 250 mg/kg/jour, modifications au niveau des reins (hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire), du cœur (fibrose myocardique) et des paramètres érythrocytaires (légère anémie). À 500 mg/kg/jour, nombre accru de plaquettes, taux plus élevés de fibrinogène et de neutrophiles et, à 1 000 mg/kg/jour, également, détérioration de l'état de santé. Un animal ayant reçu une dose de 250 mg/kg/jour a présenté les lésions cardiaques les plus graves et les modifications de l'ÉCG les plus marquées les 1er et 29 ^e jours. Toutefois, on ne peut exclure le fait que ces lésions étaient déjà présentes.
Singe	M (3) F (3)	0; 0,8; 2; 5	I.V.	2 semaines	L'irbesartan a entraîné une légère hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire chez 2/3 des femelles recevant 5 mg/kg/jour. Un animal ayant reçu une dose élevée a présenté une hypertrophie cardiaque marquée avec des modifications notables de l'ÉCG, les 1er et 10 ^e jours, ce qui permet de supposer la présence d'une lésion préexistante.
Rat	M(20)–F(20) [étude principale] M(10)–F(10) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et les groupes recevant des doses élevées] M(5)–F(5) [étude de toxicocinétique]	0, 10, 30, 90	P.O.	26 semaines	Une légère réduction du gain de poids chez les mâles recevant une dose de 90 mg/kg/jour (de –6 à –8 %). Certains des changements notés pourraient être d'origine pharmacologique, mais aucun d'entre eux n'a de signification toxicologique claire. On considère que la dose de 30 mg/kg/jour est celle qui ne semble entraîner aucun effet indésirable observable.

Espèce/ souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/ jour)	Voie d'admini- stration	Durée	Effets
TOXICITÉ CHRONIQUE					
Rat	M (20) – F (20) [étude principale] M (10) – F (10) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et ceux recevant des doses élevées] M (5) – F (5) [étude de toxicocinétique]	0, 0, 250, 500, 1 000	P.O.	26 semaines	Légère réduction du gain de poids quelle que soit la dose et qui est réversible. Modification des paramètres hématologiques et des paramètres de la biochimie du sang démontrant un effet sur les globules rouges et sur la fonction rénale, vraisemblablement associé à l'activité pharmacologique de l'irbesartan et qui est réversible. L'hyperplasie et l'hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire chez les mâles (≥ 250 mg/kg/jour) et chez les femelles (≥ 500 mg/kg/jour) ont été partiellement réversibles.
Singe	M (5) – F (5) [étude principale] M (3) – F (3) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et ceux recevant une dose élevée]	0, 10, 30, 90	P.O.	6 mois	L'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliée à la dose chez tous les animaux traités, a été partiellement réversible à la fin du traitement. On a observé une légère diminution du gain de poids, reliée à la dose, à partir de 30 mg/kg/jour, et une légère anémie, à partir de 10 mg/kg/jour, qui ont été réversibles à la fin du traitement.
Singe	M (5) F (5)	0, 20, 100, 500	P.O.	52 semaines	L'irbesartan a été bien toléré; on a considéré que la plupart des changements observés étaient dus à l'activité pharmacologique du médicament. Diminution de la tension artérielle, reliée à la dose, à des doses ≥ 20 mg/kg/jour, associée à une nécrose du bout de la queue, vraisemblablement due à une diminution du débit sanguin, à des doses de 500 mg/kg/jour. Hyperplasie et hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliées à la dose chez tous les animaux traités, avec des modifications rénales dégénératives à des doses de 500 mg/kg/jour. Légère diminution du gain de poids et des paramètres érythrocytaires à des doses ≥ 100 mg/kg/jour.

Toxicité subaiguë et chronique (suite)

Après l'administration par voie orale de doses répétées pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, la plupart des effets reliés au traitement, notés chez toutes les espèces, sont reliés à l'activité pharmacologique de l'irbesartan. On peut considérer que le rein est le principal organe cible. L'hyperplasie et l'hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire, qui ont été observées chez toutes les espèces, constituent une conséquence directe de l'interaction avec le système rénine-angiotensine. L'irbesartan a également entraîné une certaine variation au niveau de l'hématologie (légère diminution des paramètres érythrocytaires) et de la biochimie du sang (légère élévation des taux d'urée, de créatinine, de phosphore, de potassium et de calcium), vraisemblablement due à une perturbation du débit sanguin rénal. On a également noté une légère diminution du poids du cœur, qui pourrait être le résultat d'une diminution de la charge de travail du cœur, attribuable à une plus faible résistance vasculaire périphérique. À des doses élevées (> 500 mg/kg/jour), on a noté une dégénérescence des reins, qui pourrait être secondaire à des effets hypotenseurs prolongés.

Reproduction et tératologie

Les études menées chez des rats mâles et femelles ont montré que la fertilité et la reproduction n'ont pas été affectées, même à des doses orales d'irbesartan, qui causent une toxicité prononcée (jusqu'à 650 mg/kg/jour). On n'a observé aucun effet important sur le nombre de corps jaunes, d'implants ou de fœtus vivants. L'irbesartan n'a pas affecté la survie, le développement ou la reproduction des descendants, sauf pour ce qui est d'une légère diminution du gain de poids au cours de la lactation, qui a été réversible après le sevrage.

Lors d'une étude portant sur des rates recevant des doses toxiques d'irbesartan (650 mg/kg/jour), on a observé des effets passagers chez les fœtus, dont une incidence accrue de la formation de cavernes au niveau du bassinet rénal, à des doses ≥ 50 mg/kg/jour, et d'œdème sous-cutané, à des doses ≥ 180 mg/kg/jour. On a noté de légères diminutions du gain de poids (avant le sevrage) chez les descendants de femelles recevant l'irbesartan à des doses ≥ 50 mg/kg/jour. Chez les lapines, des doses d'irbesartan toxiques pour la mère (30 mg/kg/jour) ont été associées à la mort de la mère et à l'expulsion des fœtus avant terme. Chez les femelles recevant cette dose, qui ont survécu, on a noté une légère augmentation des résorptions précoces. Toutefois, on n'a signalé aucun effet tératogène. Par suite de l'administration par voie orale de doses d'irbesartan marqué par une substance radioactive, on a noté la présence de radioactivité chez les fœtus de rats et de lapins au cours du dernier stade de la gestation, ainsi que dans le lait des rates. Ces résultats ont été attribués à l'exposition au médicament pendant la fin de la gestation et pendant la lactation.

Études de carcinogénèse et de mutagénèse

On n'a observé aucun signe de carcinogénicité lorsqu'on a administré l'irbesartan, pendant deux ans, à des rats, à des doses de 500 et de 1 000 mg/kg/jour (chez les mâles et les femelles, respectivement) et à des souris, à une dose à 1 000 mg/kg/jour. À ces doses, le degré d'exposition systémique est de 3,6 à 24,9 fois (rats) et de 3,8 à 6,2 fois (souris) supérieur à celui auquel sont exposés les êtres humains qui reçoivent 300 mg par jour.

L'irbesartan n'a exercé aucun effet mutagène lors d'une batterie de tests in vitro (épreuve du dénombrement cellulaire d'Ames, épreuve de réparation de l'ADN des hépatocytes de rat, essais sur la mutation des gènes des cellules de mammifères V79). On a obtenu des résultats négatifs lors de plusieurs tests menés avec l'irbesartan sur l'induction des aberrations chromosomiques (in vitro, test de typage des lymphocytes humains; in vivo, test des micronoyaux chez la souris).

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIONNÉE

1. Cazaubon C, Gougat J, Bousquet F, Guiraudou P, Gayraud R, Lacour C, *et al.* Pharmacological characterization of SR 47436, a new nonpeptide AT1 subtype angiotensin II receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265:826-834.
2. Hagmann M, Burnier M, Nussberger J, Leenhardt AF, Brouard R, Waeber B, *et al.* Natriuretic and hormonal effects of SR 47436 (BMS 186295), a new angiotensin II receptor antagonist in normotensive volunteers. *Am J Hyperten* 1994; 7 (4,Pt.2):13A.
3. Marino MR, Langenbacher KM, Raymond RH, Whigan D *et Ford* NF Pharmacokinetics (pK) and antihypertensive effects of irbesartan (an AII receptor antagonist) in subjects with hypertension. *J Hyperten* 1996; 14(1):S348.
4. Martinez F, Schmitt F, Savoie C, Leenhardt AF, Brouard R, Peronnet P, *et al.* Effect of SR 47436 (BMS 186295) on renal hemodynamics and on glomerular permselectivity in healthy humans. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 607.
5. McIntyre M, McFadyen RJ, Meredith PA, Bruard R *et Reid* JL Dose-ranging study of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan (SR 47436 / BMS 186295) on blood pressure and neurohormonal effects in salt-deplete men. *J Cardiovas Pharmacol* 1996; 28:101-106.
6. Ribstein J, Sissmann J, Picard A, Bouroudian M *et Mimran* A. Effects of the angiotensin II antagonist SR 47436 (BMS 186295) on the pressor response to exogenous angiotensin II and the renin- angiotensin system in sodium replete normal subjects. *J Hypertens* 1994; 12:131.
7. Sissmann J, Bouroudian M, Armagnac C, Donazollo Y, Latreille M *et Panis* R. Angiotensin II blockade in healthy volunteers: Tolerability and impact on renin angiotensin system components of single and repeated doses of a new angiotensin II receptor antagonist SR 47436 (BMS 186295). *J Hypertens* 1994; 12:S92
8. Binding of Irbesartan with Human Serum Proteins: a Re-evaluation (Horace Davi, Sept. 1998).
9. The Diabetes and Complications DCCT Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trials. *Kidney Int* 1995;47:1703-1720.
10. Ravid M, Lang R, Rachman R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996; 156:286-289.
11. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995; 155:1073-1080.
12. Cazaubon C, Gougat J, Bousquet F, *et al.* Pharmacological characterization of SR 47436 a new nonpeptide AT1 subtype angiotensin II receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;265:826-834.

13. Necciari J, Denolle T, Le Coz F, Donazollo Y, Pastor G, Sissmann J. Pharmacokinetics of SR 47436 BMS-186295, a new angiotensin II antagonist in man. *J Hypertens* 1994;12: 88.
14. Van Den Meiracker AH, Admiraal PJ, Janssen JA, et al. Hemodynamic and biochemical effects of the ATI receptor antagonist irbesartan in hypertension. *Hypertension* 1995;25:22-29.
15. Parving HH et al. The Effects of Irbesartan on The Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2). *N Engl J Med* 2001; 345(12):870-878.
16. Lewis EJ et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. The Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT). *N Engl J Med* 2001; 345 (12):851-860.
17. Ribstein J, Picard a, Armagnac C, Sissmann J et Mimran A. Inhibition of the Acute Effects of Angiotensin II by the Receptor Antagonist Irbesartan in Normotensive Men. *J Cardiovas Pharmacol* 2001; 37:449-460.
18. Monographie de produit – AVAPRO® (irbesartan) en comprimés de 75 mg, 150 mg et 300 mg. Sanofi- Aventis Canada Inc. Date de revision: 15 juillet 2013.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr Bio-IRBESARTAN
Comprimés d'irbesartan

Le présent dépliant s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Il n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Bio-IRBESARTAN. Veuillez le lire attentivement avant de commencer à prendre ce médicament, même s'il s'agit d'un renouvellement d'ordonnance. Pour toute question au sujet de ce médicament, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament:

Votre médecin vous a prescrit Bio-IRBESARTAN parce que vous souffrez d'hypertension, c'est-à-dire que votre tension artérielle est élevée. Votre médecin peut également vous avoir prescrit Bio-IRBESARTAN si vous souffrez d'hypertension et de diabète de type 2 afin de protéger votre fonction rénale.

Effets de ce médicament:

Bio-IRBESARTAN fait partie d'une classe de médicaments, connus sous le nom de bloqueurs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (BRA), qui se sont révélés efficaces dans l'abaissement de la tension artérielle.

Bio-IRBESARTAN abaisse la tension artérielle en bloquant de façon sélective une substance naturelle, appelée angiotensine II, qui rétrécit normalement les vaisseaux sanguins. Le traitement par Bio-IRBESARTAN permet aux vaisseaux sanguins de se détendre. Seul votre médecin pourra vous dire en mesurant votre tension artérielle que le médicament agit, car, probablement, vous ne sentirez pas les effets de votre traitement.

En plus de maîtriser et d'abaisser la tension artérielle, des études récentes ont montré que Bio-IRBESARTAN protège vos reins en réduisant les taux de protéines dans l'urine, ce qui ralentit l'évolution de la maladie des reins dont vous souffrez.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, **mais il aide à la maîtriser**. Il est donc important de continuer à prendre Bio-IRBESARTAN régulièrement pour maîtriser votre tension artérielle, même si vous vous sentez bien.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament:

Ne prenez pas Bio-IRBESARTAN si vous:

- êtes allergique à Bio-IRBESARTAN ou à tout ingrédient nonmédicinal de la préparation.

- avez déjà présenté une réaction allergique à tout médicament de la même classe que Bio-IRBESARTAN (BRA), particulièrement si la réaction s'est manifestée sous la forme d'une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge ou d'une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Informez-en votre médecin le cas échéant.
- êtes enceinte ou souhaitez le devenir.
- allaitez (vous devriez discuter avec votre médecin de la prise de Bio-IRBESARTAN pendant l'allaitement).
- prenez déjà un médicament hypotenseur contenant de l'aliskirène (comme Rasilez) et êtes atteint de diabète ou de néphropathie.

Si vous répondez à l'un des critères précédents, informez-en votre médecin ou votre pharmacien et demandez-leur conseil.

Bio-IRBESARTAN n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans).

Ingrédients médicinaux:

Irbesartan.

Ingrédients non médicinaux:

En plus de l'ingrédient actif, l'irbesartan, chaque comprimé contient: monohydrate de lactose, silice anhydre colloïdal, cellulose microcristalline, croscarmellose sodium, hypromellose, amidon pré-gélatinisé, stearate de magnésium, dioxyde de titane et macrogol.

Formes posologiques:

Comprimés ovales (blancs à blanc cassé): 75 mg, 150 mg et 300 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Bio-IRBESARTAN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez Bio-IRBESARTAN, arrêtez le traitement par ce médicament et communiquez avec votre médecin dès que possible.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre Bio-IRBESARTAN si vous:

- êtes atteint d'une maladie du foie, des reins ou du cœur
- présentez un rétrécissement d'une valvule cardiaque
- avez récemment eu des vomissements ou une diarrhée graves
- suivez un régime faible en sel ou prenez des substituts de sel qui contiennent du potassium, des suppléments de potassium, des diurétiques d'épargne potassique ou tout médicament qui peut accroître votre taux de potassium
- prenez un médicament contenant de l'aliskirène, comme Rasilez, utilisé pour abaisser la tension artérielle.

L'association avec Bio-IRBESARTAN n'est pas recommandée.

- prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Vous pouvez reconnaître les inhibiteurs de l'ECA, car le nom de leur ingrédient actif se termine par « -PRIL »
- suivez un traitement par dialyse
- avez présenté une réaction allergique à tout antihypertenseur. Informez-en votre médecin le cas échéant. Celui-ci décidera si Bio-IRBESARTAN vous convient.

N'oubliez pas:

- Informez tout médecin, dentiste ou pharmacien que vous prenez Bio-IRBESARTAN.
- Bio-IRBESARTAN peut occasionner de la somnolence ou des étourdissements. Par conséquent, attendez de voir comment vous réagissez à Bio-IRBESARTAN avant d'accomplir certaines tâches qui demandent une vigilance particulière (par exemple, la conduite automobile ou le fonctionnement de machines dangereuses).
- Si vous devez subir une chirurgie ou recevoir un anesthésique, vous devez vous assurer que le médecin sait que vous prenez des comprimés de Bio-IRBESARTAN.

Effets sur la grossesse et l'allaitement:

La prise de Bio-IRBESARTAN pendant la grossesse peut porter atteinte à votre bébé et même entraîner sa mort. Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte ou prévoyez le devenir pendant votre traitement par Bio-IRBESARTAN, communiquez immédiatement avec votre médecin. Il est possible que Bio-IRBESARTAN passe dans le lait maternel. Vous devriez donc discuter avec votre médecin de la prise de Bio-IRBESARTAN pendant l'allaitement.

INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de prendre Bio-IRBESARTAN, informez votre médecin ou votre pharmacien de tout médicament que vous prenez, y compris les drogues, les vitamines, les minéraux et les suppléments naturels.

Les médicaments pouvant interagir avec Bio-IRBESARTAN comprennent les suivants:

- toute substance susceptible d'accroître votre taux de potassium, y compris les substituts de sel qui contiennent du potassium, les suppléments de potassium et les diurétiques d'épargne potassique
- les médicaments hypotenseurs, y compris les diurétiques (médicaments qui « éliminent l'eau »), les produits contenant de l'aliskirène (p. ex., Rasilez), ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)
- médicaments à base de lithium utilisés pour traiter certains types de dépression

- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'acide acétylsalicylique et l'ibuprofène, utilisés pour atténuer la douleur, la fièvre et l'enflure
- certains médicaments ayant tendance à hausser la tension artérielle, par exemple des préparations en vente libre pour diminuer l'appétit ou pour traiter l'asthme, les rhumes, la toux, le rhume des foins et les troubles de sinus.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez Bio-IRBESARTAN exactement comme votre médecin l'a prescrit. Il peut être plus facile de vous rappeler de prendre votre dose si vous la prenez à la même heure chaque jour.

Ne cessez pas de prendre votre médicament sans avoir d'abord consulté votre médecin.

Dose habituelle:

Traitement de l'hypertension (tension artérielle élevée), y compris chez les patients atteints de diabète de type 2: 150 mg une fois par jour. Votre médecin peut accroître la dose à 300 mg une fois par jour au besoin.

Bio-IRBESARTAN peut être pris avec ou sans aliments.

N'oubliez pas que votre médecin vous a prescrit ce médicament pour votre usage personnel. N'en donnez jamais à une autre personne.

Surdosage:

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

Essayez de prendre Bio-IRBESARTAN chaque jour, tel qu'il vous a été prescrit. Si vous oubliez de prendre une dose, ne doublez pas la dose suivante. Continuez de prendre votre médicament comme d'habitude.

EFFETS INDÉSIRABLES ET DIRECTIVES

En plus d'exercer certains effets voulus, tout médicament, incluant irbesartan, peut entraîner des effets secondaires. La plupart des patients qui prennent Bio-IRBESARTAN ne manifestent aucune réaction indésirable, mais si vous ressentez l'un des symptômes suivants ou tout autre symptôme inhabituel, informez-en immédiatement votre pharmacien ou votre médecin:

- Étourdissements
- Sensation de tête légère
- Rash
- Fatigue
- Diarrhée

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET MARCHE A SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et présentez-vous immédiatement aux urgences
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent Hypotension : étourdissements/ évanouissements/ sensation de tête légère	✓		
Jaunisse : jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Rare Rhabdomyolyse : douleur musculaire inexplicable, sensibilité ou faiblesse musculaire, urines brun foncé		✓	
Réaction allergique : rash, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Fréquence inconnue Hyperkaliémie : augmentation du taux de potassium sanguin, battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu, ressenti lors de la prise de Bio-IRBESARTAN, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- en ligne à:
<http://www.santecanada.gc.ca/medeffet>
- par téléphone (sans frais) : 1-866-234-2345
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir: par télécopieur (sans frais) : 1-866-678-6789
- par la poste au:
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffetMC Canada à <http://www.santecanada.gc.ca/medeffet>.

REMARQUE: Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne protège pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés de Bio-IRBESARTAN à température ambiante (15 à 30 °C).

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

Ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus en communiquant avec le commanditaire Biomed Pharma à:

**Ce dépliant a été préparé par
Biomed Pharma
100-5950, Ch. de la Côte de Liesse
Mont-Royal
QC H4T 1E2
Phone# (514) 731-2003; Fax: (514) 731-2004
Date de Préparation: le 21 septembre 2015**