

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MYLAN-IRBESARTAN

Comprimés d'irbesartan USP

75 mg, 150 mg et 300 mg

Bloqueur des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : le 16 novembre 2015

N° de contrôle de la préparation : 189187

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **MYLAN-IRBESARTAN**

Comprimés d'irbesartan USP

75 mg, 150 mg et 300 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Bloqueur des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action :

Mylan-Irbesartan (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 kinase 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

Absorption : 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.

Distribution : L'irbesartan se fixe aux protéines plasmatiques à environ 96 %, surtout à l'albumine et à l'acide α_1 -glycoprotéinique.

Le volume de distribution moyen de l'irbesartan se situe entre 53 et 93 L. Les clearances rénale et

plasmatique totales se situent entre 3,0 et 3,5 mL/minute et entre 157 et 176 mL/min, respectivement.

Métabolisme : L'irbesartan est métabolisé par glycoconjugaion et par oxydation principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P-450. Le métabolisme de l'irbesartan par la CYP2C9 est négligeable. L'irbesartan n'est pas métabolisé par les isoenzymes CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1.

Par suite de l'administration par voie orale ou intraveineuse de l'irbesartan marqué au ^{14}C , plus de 80 % de la radioactivité plasmatique circulante est attribuable au médicament inchangé. Le principal métabolite circulant est le glycoconjugué inactif d'irbesartan (environ 6 %). Les métabolites oxydants restants n'augmentent pas de manière appréciable l'activité pharmacologique de l'agent.

Excrétion : 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.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie (> 65 ans) : Chez les patients 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 de 20 à 50 % plus élevées environ que celles notées chez les jeunes.

Insuffisance rénale : 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.

Insuffisance hépatique : 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 du foie légère à modérée. Il n'existe aucune donnée chez les patients atteints de maladie hépatique grave.

Pharmacodynamie

Sujets en bonne santé : L'administration par voie orale d'une seule dose d'irbesartan allant ≤ 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.

Sujets 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 minimale de l'effet hypotenseur à des doses > 300 mg.

L'effet antihypertenseur de l'irbesartan s'est manifesté après l'administration de la première dose et il était très notable après une à deux semaines, l'effet maximal se produisant dans les quatre à six semaines. Lors des études de longue durée, l'effet de l'irbesartan s'est maintenu pendant plus de 1 an. Des études contrôlées ont révélé que la fréquence cardiaque moyenne est restée essentiellement inchangée chez les patients traités par l'irbesartan.

On n'a constaté aucun effet rebond après l'arrêt du traitement par l'irbesartan.

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

ÉTUDES CLINIQUES

Études pivots de biodisponibilité comparative

Une étude croisée avec inversion de traitement, à répartition aléatoire et à dose unique a été menée en insu auprès de 28 hommes, adultes, normaux, en bonne santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité de Mylan-Irbesartan à celle d'Avapro[®]. Le taux et l'étendue d'absorption de l'irbesartan ont été mesurés et comparés après l'administration par voie orale d'une dose unique de 300 mg de Mylan-Irbesartan ou d'Avapro[®] (sanofi-aventis Canada Ltée). Les résultats comparatifs des deux produits sont présentés dans le tableau suivant :

Irbesartan (300 mg dose; 1 x 300 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique⁺ Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques % ⁺	Intervalle de confiance à 90% ⁺
ASC _T (µg·h/mL)	18,72 19,82 (31)	19,79 20,97 (32)	94,6	89,9 – 99,5
ASC _I (µg·h/mL)	19,79 20,96 (31)	20,75 22,40 (31)	95,4	90,8 – 100,1
C _{max} (µg/mL)	3,63 3,75 (26)	3,35 3,48 (28)	108,4	102,0 – 115,4
T _{max} [§] (h)	1,75 (38)	1,78 (37)		
T _{1/2} [§] (h)	9,58 (35)	9,42 (38)		

* Comprimés Mylan-Irbesartan à 300 mg

[†] Les comprimés Avapro[®] (sanofi-aventis Canada Ltée) à 300 mg ont été achetés au Canada.

§ Valeurs exprimées en tant que moyennes arithmétiques (% CV)

+ Selon les estimations calculés par la méthode des moindres carrés.

On a mené deux études, IDNT et IRMA 2, afin d'analyser les effets de Mylan-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 paramètre d'efficacité 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, une fois par jour, 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). La dose a été ensuite majorée jusqu'à la dose d'entretien de 300 mg d'irbesartan, de 10 mg d'amlodipine ou, dans le cas du placebo, jusqu'à la dose tolérée par le patient. 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 [BRA] et les inhibiteurs des canaux calciques [ICC]) 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.

Paramètre d'efficacité primaire – étude IDNT
Temps jusqu'au doublement de la créatininémie, l'apparition de l'insuffisance rénale terminale (IRT) ou mortalité toute cause

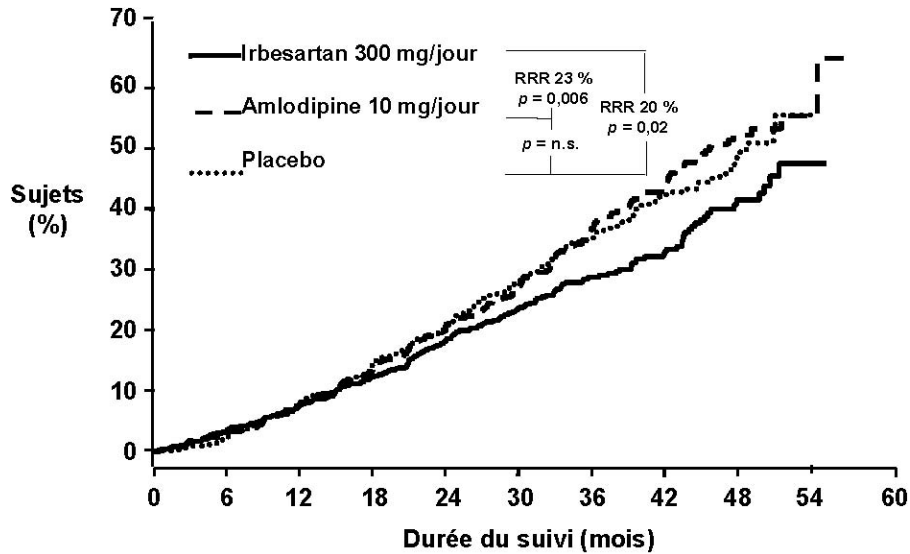


Tableau 1
Comparaison des paramètres d'efficacité primaire (étude IDNT)

Épisode	Nombre de sujets (%)			Risque relatif		
	Placebo n = 569	Irbesartan n = 579	Amlodipine n = 567	Estimatif (réduction en %)	Intervalle de confiance à 95 %	p
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 paramètre d'efficacité primaire composé (première manifestation de l'un des épisodes suivants : temps de doublement de la créatininémie, insuffisance rénale terminale (IRT) ou mortalité toute cause) 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 paramètre d'efficacité 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'IRT. On a toutefois observé une diminution significative du temps de doublement de la créatininémie. L'irbesartan a ralenti 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

(TA) 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 doublement des concentrations initiales de créatinine sérique, pendant une période prolongée, comme paramètre d'efficacité distinct (33 %) et a entraîné une réduction du risque absolu de 6,8 %.

Le risque de doublement des concentrations initiales de créatinine sérique ou d'IRT 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 a semblé être indépendant de la baisse de la tension artérielle (TA) 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 figurent dans la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES.

Étude IRMA 2 :

IRMA 2 (Effects of Irbesartan on MicroAlbuminuria 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 mcg/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 paramètre d'efficacité 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 mcg/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 clearance de la créatinine sur 24 heures. 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.

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.

Paramètre d'efficacité primaire – étude IRMA 2
Temps d'apparition de la protéinurie clinique (manifeste)

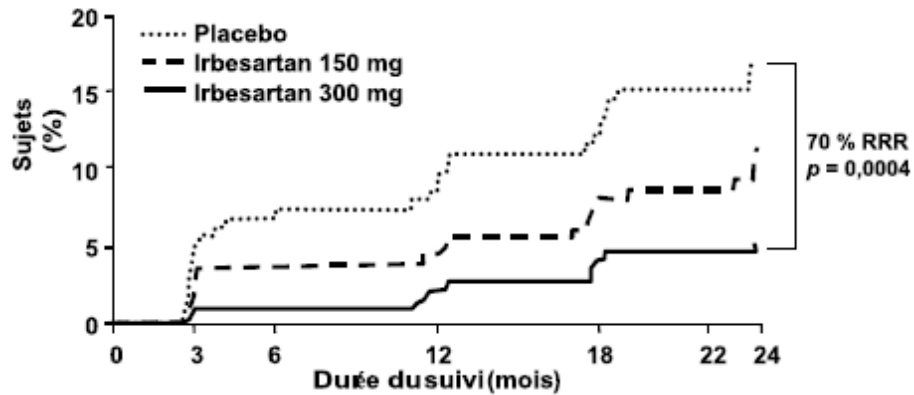


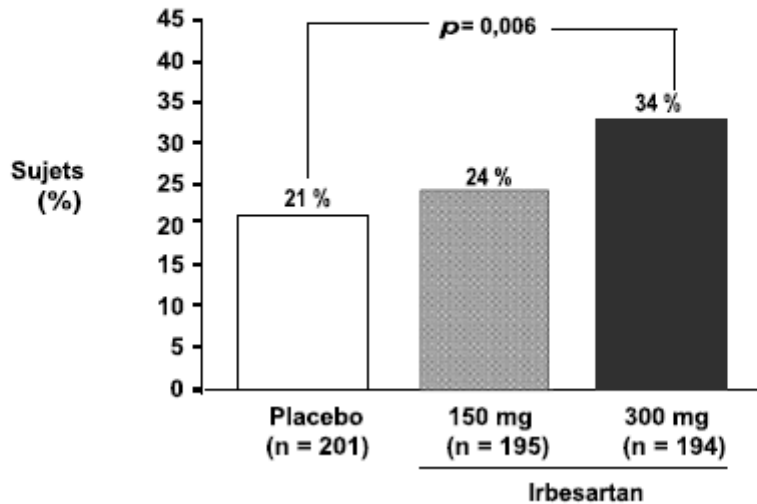
Tableau 2
Temps écoulé jusqu'à l'apparition d'une protéinurie manifeste (Irbesartan à 300 mg vs placebo) (Étude IRMA 2)

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

Le retour à une albuminurie normale (< 20 mcg/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

MYLAN-IRBESARTAN (irbesartan) est indiqué dans le traitement de :

- l'hypertension essentielle. MYLAN-IRBESARTAN peut être administré en monothérapie ou en association avec un diurétique thiazidique.
- 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).

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-IRBESARTAN (irbesartan) est contre-indiqué :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients. La liste complète des ingrédients se trouve dans la section FORMES POSOLOGIQUES ET PRÉSENTATION de cette monographie.
- En association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients souffrant de diabète sucré (de type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (voir PRÉCAUTIONS – Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) et Fonction rénale; voir aussi INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Inhibition

double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, inhibiteurs de l'ECA ou médicaments renfermant de l'aliskirène).

- En association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) chez les patients présentant une néphropathie diabétique (voir PRÉCAUTIONS, Double blocage Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA] et Insuffisance rénale, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA] avec des BRA, des inhibiteurs de l'ECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).
- Chez les patients atteints d'une des maladies héréditaires rares suivantes : intolérance au galactose, déficience en lactase de Lapp et malabsorption du glucose ou du galactose (étant donné que les comprimés MYLAN-IRBESARTAN contiennent du lactose).
- Les femmes enceintes (voir MISES EN GARDE - Populations particulières : Usage pendant la grossesse).
- Les femmes qui allaitent (voir MISES EN GARDE - Populations particulières : Mères allaitantes).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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 MYLAN-IRBESARTAN (irbesartan). (Voir MISES EN GARDE - Populations particulières.)

Généralités

Les effets de l'irbesartan sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés, mais compte tenu de ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable qu'irbesartan altère cette capacité. Toutefois, puisque des étourdissements ou de la fatigue peuvent se manifester lors d'un traitement antihypertenseur, il faut en tenir compte au moment d'effectuer de telles activités.

Appareil cardiovasculaire

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 TA (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 TA pourrait entraîner l'infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) :

Des données probantes suggèrent que la coadministration d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (BRA), comme MYLAN-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 ml/min/1,73m²). Par conséquent, l'utilisation de MYLAN-IRBESARTAN en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'utilisation de MYLAN-IRBESARTAN en association avec des inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée chez les patients souffrant de néphropathie diabétique (voir CONTRE-INDICATIONS).

En outre, la coadministration de BRA, y compris MYLAN-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.

Lithium

Des augmentations de la concentration sérique et de la toxicité du lithium (y compris des cas de décès) ont été signalées à la suite de l'administration concomitante de l'irbesartan et du lithium (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Par conséquent, cette association n'est pas recommandée. Si un tel traitement est jugé nécessaire, il faut surveiller de près les taux sériques de lithium chez les patients recevant à la fois l'irbesartan et le lithium.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

Par suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), 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 SRAA, 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 MYLAN-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 ml/min/1,73m²). (Voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA] avec des BRA, des inhibiteurs de l'ECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

L'emploi de BRA, y compris MYLAN-IRBESARTAN, en association avec un inhibiteur ECA est contre-indiqué chez les patients présentant une néphropathie diabétique en raison du risque d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale. (Voir CONTRE-INDICATIONS et

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA] par 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 (≥ 900 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 chez les patients sous irbesartan (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.

Populations particulières

Femmes enceintes

Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine (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 MYLAN-IRBESARTAN (irbesartan).

L'utilisation d'un BRA pendant la grossesse est contre-indiquée. Les données épidémiologiques sur le risque de tératogénicité suivant l'exposition aux inhibiteurs de l'ECA (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 se concentrer sur 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 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.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de MYLAN-IRBESARTAN n'ont pas été établies chez les enfants (moins de 18 ans). MYLAN-IRBESARTAN est donc contre-indiqué chez cette population.

Gériatrie (> 65 ans)

Parmi les 4 140 patients hypertendus ayant reçu l'irbesartan pendant les études cliniques, 793 étaient âgés de ≥ 65 ans. 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'irbesartan ne stimule ni n'inhibe de façon notable les isoenzymes CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1. On n'a observé aucune stimulation ou inhibition de la CYP3A4.

Interactions médicament-médicament

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 MYLAN-IRBESARTAN. On peut réduire le risque d'hypotension symptomatique induite par MYLAN-IRBESARTAN 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

En se fondant sur l'expérience de l'emploi d'autres médicaments qui affectent le système rénine-angiotensine, l'utilisation concomitante d'irbesartan avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des substituts de sel contenant du potassium ou tout autre produit médicinal d'épargne potassique peut entraîner une augmentation de la kaliémie, parfois grave. Une telle coadministration exige une surveillance étroite de la kaliémie.

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'irbésartan, 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'irbésartan et un AINS en concomitance. L'effet antihypertensif des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris de l'irbésartan, peut être atténué par la prise d'un AINS, y compris d'un inhibiteur sélectif de la COX-2.

Lithium

Comme avec les autres médicaments qui éliminent le sodium, la clairance du lithium peut être réduite. Des augmentations de la concentration sérique et de la toxicité du lithium (y compris des cas de décès) ont été signalées à la suite de l'administration concomitante de l'irbesartan et du lithium. Il faut surveiller de près les taux sériques de lithium chez les patients recevant à la fois l'irbesartan et le lithium (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 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.

L'emploi MYLAN-IRBESARTAN en association avec un inhibiteur de l'ECA est contre-indiqué chez les patients présentant une néphropathie diabétique et n'est généralement pas recommandé chez les autres patients, car un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hyperkaliémie, d'hypotension grave et d'insuffisance rénale.

(Voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA].)

RÉACTIONS 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 1 année.

Lors d'études cliniques contrôlées par placebo, on a interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable (EI) 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 signalés chez les sujets recevant l'irbesartan lors d'études cliniques contrôlées.

Les effets indésirables (EI) qui se sont manifestés lors des études cliniques contrôlées par placebo chez au moins 1 % des 2 606 patients hypertendus sont les suivants (voir Tableau 3) :

Tableau 3: 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 = 1 965 Incidence (%)	Placebo n = 641 Incidence (%)
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	1,1	0,9
Dyspepsie / brûlures d'estomac	12,3	16,7
Nausées / vomissements	4,9	5,0
Appareil locomoteur / tissus conjonctifs		
Douleurs musculosquelettiques	6,6	6,6

Appareil ou système/Réaction	IRBESARTAN n = 1 965 Incidence (%)	Placebo n = 641 Incidence (%)
Système nerveux		
Anxiété / nervosité	1,1	0,9
Céphalées	12,3	16,7
Étourdissements	4,9	5,0
Appareil respiratoire		
Toux	2,8	2,7
Appareil génito-urinaire		
Infection des voies urinaires	1,1	1,4

L'hypotension ou l'hypotension orthostatique sont des effets secondaires survenus chez 0,4 % des patients recevant l'irbesartan, sans égard à la dose, et chez 0,2 % de 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 : angine de poitrine, arythmies et troubles de la conduction, arrêt cardiorespiratoire, bouffées vasomotrices, insuffisance cardiaque, hypertension, crise hypertensive, infarctus du myocarde.

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

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

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

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

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

Reins et appareil génito-urinaire : miction anormale.

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

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

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 \geq 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 (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 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 des élévations 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 de 1 an.

Hyperkaliémie : Lors d'études cliniques menées chez des patients souffrant d'hypertension, de diabète de type 2 et de néphropathie, les paramètres des analyses de laboratoire ont été semblables à ceux des patients souffrant uniquement d'hypertension, à l'exception de l'hyperkaliémie. Lors d'une étude contrôlée par placebo auprès de 590 patients souffrant d'hypertension, de diabète de type 2 et de microalbuminurie et 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, comparativement à 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 \geq 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 comparativement à 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 de l'irbesartan. Aucun patient n'a dû abandonner le traitement 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, élévation de la créatine-kinase, lymphocytopénie et thrombocytopénie.

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 effets indésirables suivantes, sans égard au lien avec le médicament, ont été observées après la commercialisation : asthénie, 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), jaunisse, myalgie, syncope et acouphène.

Des cas de douleurs musculaires, de faiblesse musculaire, de myosite et de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients recevant des BRAs.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

On n'a signalé que peu de cas de surdosage avec l'irbesartan aucun symptôme associé au surdosage 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. 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 l'irbesartan. Toutefois, il est recommandé de surveiller le patient de près et de lui administrer un traitement symptomatique et de maintien. 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.

L'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 (TA), 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 MYLAN-IRBESARTAN (irbesartan).

MYLAN-IRBESARTAN peut être pris avec ou sans aliments.

Hypertension essentielle

La dose initiale recommandée MYLAN-IRBESARTAN 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 MYLAN-IRBESARTAN est de 150 mg, une fois par jour. Chez les patients dont la TA 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.

Gériatrie : Aucune adaptation posologique initiale n'est nécessaire chez les patients âgés (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique, Populations particulières : Gériatrie (> 65 ans) et PRÉCAUTIONS – Gériatrie (> 65 ans)).

Insuffisance rénale : Aucune adaptation posologique initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique, Populations particulières : Insuffisance rénale). Toutefois, on recommande d'administrer une dose initiale de 75 mg aux patients sous hémodialyse qui semblent présenter une sensibilité accrue.

Insuffisance hépatique : Aucune adaptation posologique initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Pharmacocinétique, Populations particulières : Insuffisance hépatique).

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 MYLAN-IRBESARTAN. Lorsque cela est possible, il faut cesser l'administration de tout diurétique deux ou trois jours avant le début du traitement par MYLAN-IRBESARTAN afin de réduire le risque d'hypotension (voir MISES EN GARDE - Hypotension, Patients présentant une déplétion volumique; voir 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 MYLAN-IRBESARTAN 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 déposé : MYLAN-IRBESARTAN

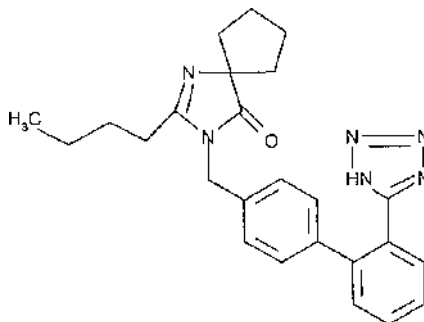
Nom propre : irbesartan

Noms chimiques :

- 2-butyl-3-[[2¹-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1¹-biphenyl]-4-yl]methyl]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-one.
- 2-butyl-3-[p-(o-1*H*-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-one
- 2-n-butyl-4-spirocyclopentane-1-[(2¹-(tetrazole-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-2-imidazolin-5-one

Formule empirique : C₂₅H₂₈N₆O

Formule développée :



Poids moléculaire : 428,53 g/mol

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

II. COMPOSITION

En plus de l'ingrédient actif, l'irbesartan, les comprimés renferment silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, polysorbate et dioxyde de titane.

III. ENTREPOSAGE

MYLAN-IRBESARTAN doit être conservé entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES ET PRÉSENTATION

Les comprimés pelliculés MYLAN-IRBESARTAN (irbesartan) à 75 mg sont blancs, de forme

oblongue et biconvexe avec l'inscription « IS 75 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés MYLAN-IRBESARTAN (irbesartan) à 150 mg sont blancs, de forme ovale et biconvexe avec l'inscription « IS 50 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés MYLAN-IRBESARTAN (irbesartan) à 300 mg sont blancs, de forme oblongue et biconvexe avec l'inscription « IS 300 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Les comprimés MYLAN-IRBESARTAN à 75, à 150 et à 300 mg sont conditionnés dans des flacons de 90 comprimés et les comprimés à 150 mg et 300 mg sont également disponibles en flacons de 500.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (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'admin.	Durée	Effets
TOXICITÉ SUBAIGUË					
Rat	M (10) F (10)	0, 30, 70, 150	orale	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	orale	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> 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	orale	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> 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 1^{er} et 29^e jours. Toutefois, on ne peut exclure le fait que ces lésions étaient déjà présentes.

Espèce / Souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'admin.	Durée	Effets
Singe	M (3) F (3)	0, 0,8, 2, 5	i.v.	2 semaines	<ul style="list-style-type: none"> 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 1^{er} 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]	1, 10, 30, 90	orale	26 semaines	<ul style="list-style-type: none"> 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.
TOXICITÉ CHRONIQUE					
Rat	M (20) - F(20) [étude principale] M (10) - F (10)	0, 0, 250, 500, 1 000	orale	26 semaines	<ul style="list-style-type: none"> 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

Espèce / Souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'admin.	Durée	Effets
	[étude de réversibilité pour les groupes témoins et ceux recevant des doses élevées] M (5) - F (5) [étude de toxicocinétique]				sur les globules rouges et sur la fonction rénale, vraisemblablement associé à l'activité pharmacologique de l'irbesartan et qui est réversible. <ul style="list-style-type: none"> 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	orale	6 mois	<ul style="list-style-type: none"> 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	orale	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. <ul style="list-style-type: none"> 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

Espèce / Souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'admin.	Durée	Effets
					<p>doses de 500 mg/kg/jour.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Légère diminution du gain de poids et des paramètres érythrocytaires à des doses \geq 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 \geq 50 mg/kg/jour, et d'œdème sous-cutané, à des doses \geq 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 \geq 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 mutagenèse

On n'a observé aucun signe de carcinogénicité lorsqu'on a administré de 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 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 coll. Pharmacological characterization of SR 47436, a new nonpeptide AT₁ subtype antidiuretic 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 coll. Natriuretic and hormonal effects of SR 47436 (BMS 186295), a new angiotensin II receptor antagonist in normotensive volunteers. *Am J Hypertens*, 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 Hypertens*, 1996; 14(1): S348
4. Martinez F, Schmitt F, Savoie C, Leenhardt AF, Brouard R, Peronnet P et coll. 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, 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 coll. 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 coll. Hemodynamic and biochemical effects of the ATI receptor antagonist irbesartan in hypertension. *Hypertension*, 1995; 25: 22-29.
15. Parving HH et coll. 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 coll. 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. Pr AVAPRO[®], sanofi-aventis Canada Inc., monographie de produit en date du 09 septembre 2015, N° de contrôle : 185026.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSUMMATEUR

Pr **MYLAN-IRBESARTAN**
Comprimés d'irbesartan USP
75 mg, 150 mg et 300 mg

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre ce médicament, même s'il s'agit d'un renouvellement d'ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-IRBESARTAN. Informez votre médecin, infirmière ou pharmacien de votre état de santé et de votre traitement, et demande s'il y a de nouveaux renseignements au sujet de MYLAN-IRBESARTAN.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

- MYLAN-IRBESARTAN abaisse la tension artérielle.
- Si vous souffrez d'hypertension artérielle, de diabète de type 2 et de maladie rénale, MYLAN-IRBESARTAN peut aider à protéger votre fonction rénale.

Effets de ce médicament :

MYLAN-IRBESARTAN est un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine (BRA). Il est facile de reconnaître un BRA, car son ingrédient actif se termine par « -SARTAN ».

Ce médicament ne guérit pas votre maladie. Il aide à la maîtriser. Il est donc important de continuer à prendre MYLAN-IRBESARTAN régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament :

Ne prenez pas MYLAN-IRBESARTAN si vous :

- êtes allergique à l'irbesartan ou à tout ingrédient non médicamenteux de la préparation.
- avez déjà eu une réaction allergique (œdème aigu angioneurotique) à un BRA qui s'est manifestée par une enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou par une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Si cela vous est arrivé, informez-en votre médecin, infirmière ou pharmacien.
- souffrez de diabète ou d'une maladie rénale et prenez déjà :
 - un médicament contre l'hypertension qui contient de l'aliskirène (comme Rasilez)

- ou 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 ».
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La prise MYLAN-IRBESARTAN pendant la grossesse peut porter atteinte à votre bébé et même entraîner sa mort.
- allaitez. Il est possible MYLAN-IRBESARTAN passe dans le lait maternel.
- souffrez d'une des maladies héréditaires rares suivantes :
 - intolérance au galactose,
 - déficience en lactase de Lapp
 - ou malabsorption du glucose ou du galactose,
 parce que lactose fait partie des ingrédients non médicamenteux MYLAN-IRBESARTAN.

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

Ingrédient médicamenteux :

Irbesartan.

Ingrédients non médicamenteux :

Silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, hydroxypropyl méthylcellulose, polyéthylène glycol, polysorbate, et dioxyde de titane.

Formes posologiques :

Les comprimés pelliculés MYLAN-IRBESARTAN (irbesartan) à 75 mg sont blancs, de forme oblongue et biconvexe avec l'inscription « IS 75 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés MYLAN-IRBESARTAN (irbesartan) à 150 mg sont blancs, de forme ovale et biconvexe avec l'inscription « IS 50 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés MYLAN-IRBESARTAN (irbesartan) à 300 mg sont blancs, de forme oblongue et biconvexe avec l'inscription « IS 300 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Les comprimés MYLAN-IRBESARTAN à 75, à 150 et à 300 mg sont conditionnés dans des flacons de 90 comprimés et les comprimés à 150 mg et 300 mg sont également disponibles en flacons de 500.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes - Grossesse

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

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT de prendre MYLAN-IRBESARTAN si vous :

- avez déjà eu une réaction allergique à tout médicament qui abaisse la tension artérielle, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque
- avez déjà fait une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- souffrez d'insuffisance cardiaque.
- souffrez de diabète, d'une maladie du foie ou d'une maladie des reins.
- suivez un traitement par dialyse.
- souffrez de déshydratation ou présentez des vomissements graves, une diarrhée grave ou une transpiration excessive.
- prenez un substitut de sel renfermant du potassium, un supplément de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un médicament spécial qui « élimine l'eau » et aide votre corps à garder le potassium).
- suivez un régime faible en sel.
- prenez un médicament contenant de l'aliskirène, comme Rasilez, utilisé pour abaisser la tension artérielle. L'association avec MYLAN-IRBESARTAN n'est pas recommandée.
- prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'association d'un tel médicament avec MYLAN-IRBESARTAN n'est pas recommandée.
- prenez un médicament qui contient du lithium. L'association d'un tel médicament avec MYLAN-IRBESARTAN n'est pas recommandée.
- avez moins de 18 ans.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines :

Avant d'entreprendre des tâches qui demandent de la vigilance, attendez de voir comment vous réagissez à MYLAN-IRBESARTAN. MYLAN-IRBESARTAN peut causer des étourdissements, une sensation de tête

légère ou un évanouissement après la première dose et chaque fois que la dose est augmentée.

N'oubliez pas :

- Si vous devez subir une chirurgie ou recevoir un anesthésique, vous devez vous assurer que le médecin sait que vous prenez des comprimés MYLAN-IRBESARTAN.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme pour tous les médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Informez votre médecin, infirmière ou pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec MYLAN-IRBESARTAN :

- tout agent qui accroît votre taux de potassium, comme les substituts de sel qui contiennent du potassium, les suppléments de potassium et les diurétiques d'épargne potassique (un médicament spécial qui élimine l'eau).
- le lithium utilisé pour traiter la maladie bipolaire.
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour soulager la douleur et l'enflure, par exemple l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.
- les médicaments hypotenseurs, y compris les diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau), les produits contenant de l'aliskirène (p. ex. RASILEZ[®]) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- 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, la fièvre des foins et les troubles de sinus

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez MYLAN-IRBESARTAN exactement comme prescrit. Il est recommandé de prendre votre dose à la même heure chaque jour.

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

Dose habituelle chez l'adulte :

Traitement de l'hypertension (tension artérielle élevée), y compris chez les patients atteints de diabète de type 2 :

Dose initiale recommandée : 150 mg une fois par jour.

Votre médecin peut accroître la dose à 300 mg une fois par jour au besoin.

MYLAN-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.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de MYLAN-IRBESARTAN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, ne doublez pas la dose. Attendez simplement la prochaine dose et prenez-la à l'heure habituelle.

MARCHE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- Étourdissements
- Somnolence, insomnie, fatigue
- Rash
- Diarrhée, vomissement
- Céphalées
- Douleur au dos ou aux jambes, crampes musculaires
- Sensation de tête légère
- Bourdonnements dans les oreilles

Si vous ressentez l'un des symptômes ci-dessus de façon très marquée, parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien.

MYLAN-IRBESARTAN peut entraîner une anomalie des analyses sanguines. Votre médecin décidera quand effectuer des analyses sanguines et interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MARCHE À 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	
Fréquent	Élévation du taux de potassium sanguin : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		✓	
Peu Fréquent	Hypotension : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère	✓		
	Jaunisse (maladie du foie): jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
	Maladie rénale : changement de la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue		✓	
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			✓
Très rare	Diminution des plaquettes : ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse		✓	

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

MYLAN-IRBESARTAN doit être conservé entre 15 °C et 30 °C.

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

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- En ligne sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir.
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document peut être consulté à l'adresse : www.mylan.ca.

Vous pouvez obtenir la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC, au 1-800-575-1379.

Ce dépliant a été rédigé par : Mylan Pharmaceuticals ULC Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Dernière révision : le 16 novembre 2015



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca