

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## Pr **TEVA-IRBESARTAN**

Comprimés d'irbesartan

**75 mg, 150 mg et 300 mg**

Norme Teva

**Bloqueur des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II**

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9

Date de rédaction :  
Le 29 mars 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 192818

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr TEVA-IRBESARTAN**

Comprimés d'irbesartan

75 mg, 150 mg et 300 mg

### CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Bloqueur des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

#### **Mode d'action**

TEVA-IRBESARTAN (irbesartan) inhibe les effets de l'angiotensine II par blocage des récepteurs AT<sub>1</sub>.

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 AT<sub>1</sub> qui se trouvent dans de nombreux tissus. L'irbesartan n'exerce aucune activité agoniste sur les récepteurs AT<sub>1</sub>. Les récepteurs AT<sub>2</sub> 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 AT<sub>2</sub>.

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 3 jours.

*Distribution* : L'irbesartan se fixe aux protéines plasmatiques, surtout à l'albumine et à l'acide

$\alpha_1$ -glycoprotéinique à environ 96 %.

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

*Métabolisme* : L'irbesartan est métabolisé par glucuroconjugaison et par oxydation, principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du système du cytochrome P<sub>450</sub>. 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.

Par suite de l'administration par voie orale ou intraveineuse de l'irbesartan marqué au <sup>14</sup>C, plus de 80 % de la radioactivité plasmatique circulante est attribuable au médicament inchangé. Le principal métabolite circulant est le glucuroconjugué 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 <sup>14</sup>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 et cas particuliers**

*Personnes âgées (> 65 ans)* : Chez les sujets de > 65 ans, la demi-vie d'élimination de l'irbesartan n'a pas été modifiée de manière significative, mais les valeurs de l'ASC et de la C<sub>max</sub> étaient d'environ 20 à 50 % plus élevées que celles notées chez les jeunes.

*Insuffisance rénale* : Les valeurs moyennes de l'ASC et de la C<sub>max</sub> 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 atteints d'une cirrhose 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 de ≤ 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.

*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 plasmatiques d'aldostérone diminuent généralement après l'administration d'irbesartan, cependant, 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.

*Race* : 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.

## ESSAIS CLINIQUES

### Étude de bioéquivalence

L'objectif de cette étude était d'évaluer la biodisponibilité des comprimés de TEVA-IRBESARTAN à 300 mg (fabriqués par Teva Pharmaceutical Industries Ltd. pour Teva Canada Limitée) comparativement à celle des comprimés AVAPRO<sup>MC</sup> à 300 mg (sanofi-aventis Canada, Inc.) après la prise d'une seule dose par 23 hommes en bonne santé et à jeun.

Irbesartan (1 × 300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence †	Rapport des moyennes géométriques <sup>Y</sup>	Intervalle de confiance (IC à 90 %) <sup>Y</sup>
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	19 494,62 20 255,93 (30)	21 239,35 22 082,16 (28)	91,79	85,35 – 98,70
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	20 198,66 20 559,41 (30)	21 613,11 22 539,17 (29)	93,46	87,18 – 100,18
C <sub>max</sub> (ng/mL)	4 375,04 4 457,83 (19)	3 906,73 4 131,30 (34)	111,99	100,83 – 124,38
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,21 (69)	1,38 (67)		
t <sub>½</sub> <sup>§</sup> (h)	10,52 (51)	11,70 (54)		

\* Irbesartan en comprimés de 300 mg (fabriqués par Teva Pharmaceutical Industries Ltd. pour Teva Canada Limitée).

† AVAPRO<sup>MC</sup> en comprimés de 300 mg (sanofi-aventis Canada, Inc.) a été acheté au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

<sup>Y</sup> Estimés par la moyenne des moindres carrés.

On a mené deux essais cliniques, 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.

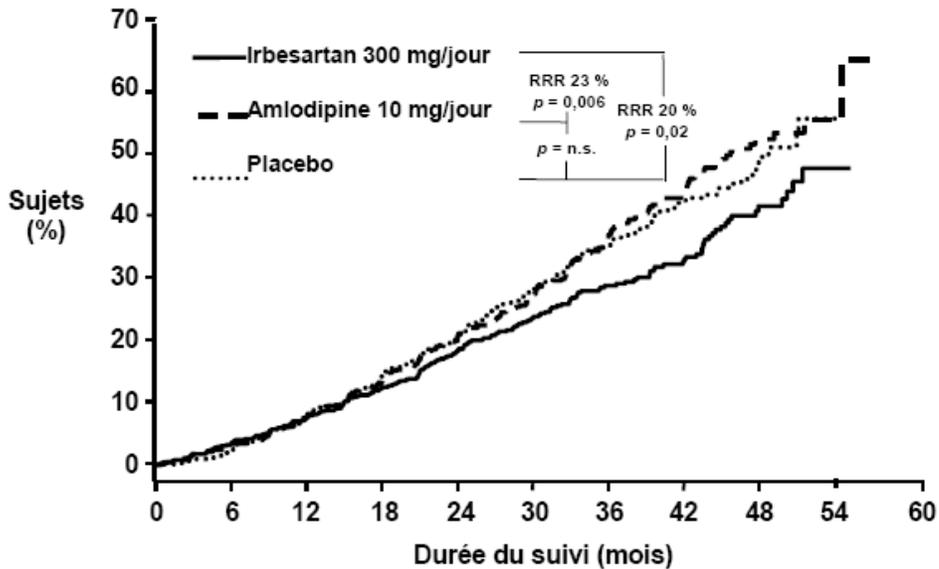
### ÉTUDE IDNT

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 1715 patients hypertendus souffrant du 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 point d'aboutissement secondaire, soit l'effet de l'irbesartan sur le risque d'épisodes cardiovasculaires d'issues fatale et non fatale. Les critères d'exclusion les plus importants étaient 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.

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), chacun 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 3 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 [BCC]), pour permettre l'atteinte de la tension artérielle (TA) cible de  $\leq 135/85$  mm Hg, dans tous les groupes, ou une réduction de 10 mm Hg de la tension artérielle systolique (TAS) 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 selon le principe de l'intention de traiter (ITT).

**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 I — 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>
<b>Irbesartan p/r au placebo</b>						
<b>Principal critère d'évaluation composé*</b>	222 (39,0)	189 (32,6)	–	0,80 (20)	0,66 – 0,97	0,023
<b>Irbesartan p/r à l'amlodipine</b>						
<b>Principal critère d'évaluation composé*</b>	–	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 principal critère d'évaluation composé (1<sup>re</sup> 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 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 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 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 %) et 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 TA générale.

Il n'y a pas eu de différence significative dans l'évaluation des épisodes cardiovasculaires d'issues 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 EFFETS INDÉSIRABLES.

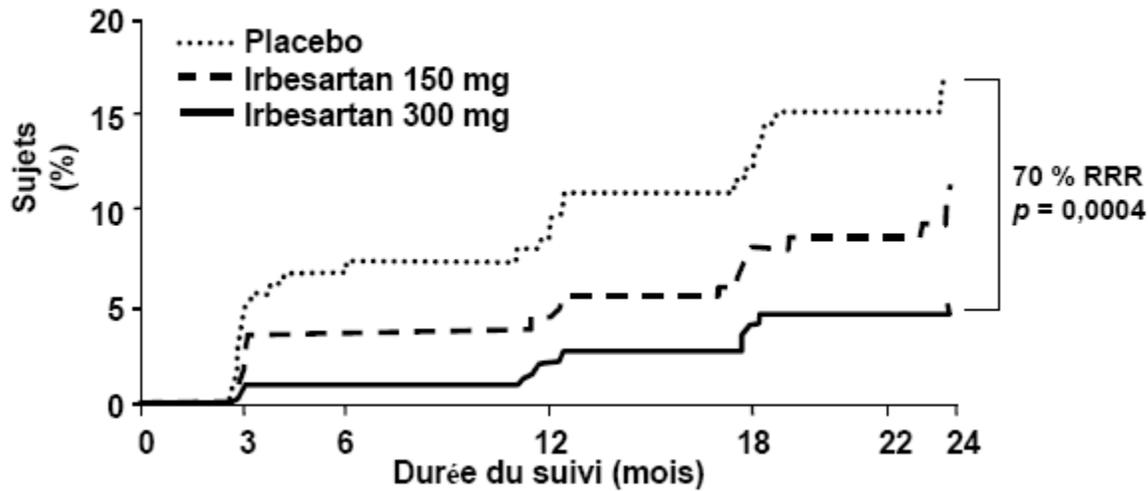
## Étude IRMA 2

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 µg/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 – 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.

Le paramètre d'efficacité primaire était 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 de  $\geq 30$  % par rapport aux valeurs initiales). De plus, après 1 an et 2 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. Les critères d'exclusion les plus importants étaient : 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.

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 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 3<sup>e</sup> mois et s'est poursuivi pendant une période de deux ans.

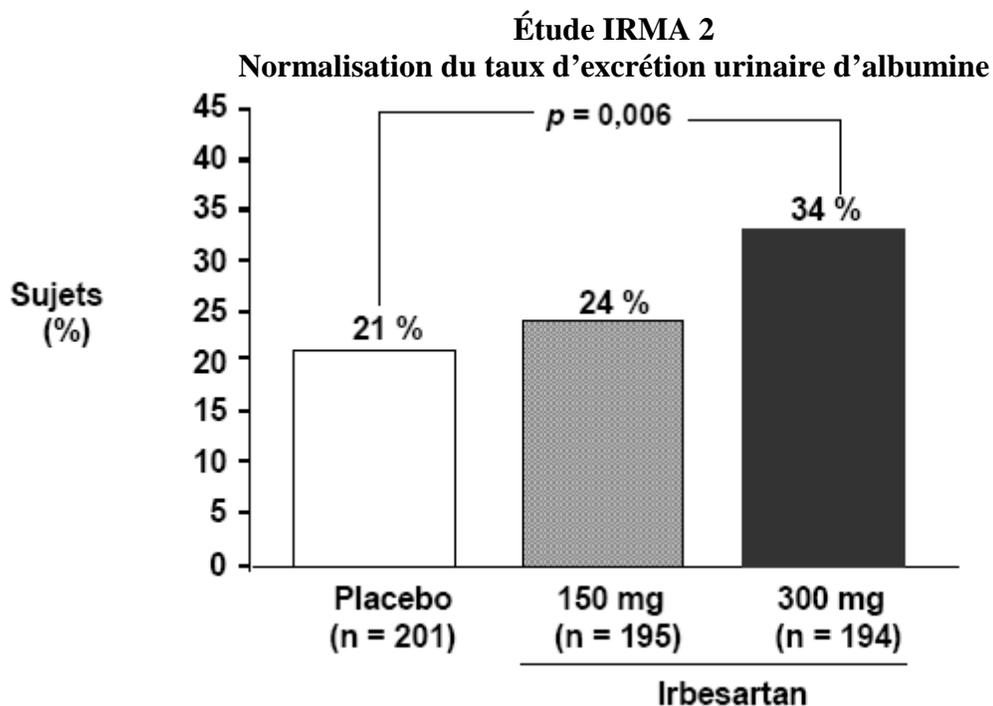
**Point d'aboutissement primaire - IRMA 2**  
**Temps écoulé jusqu'à l'apparition d'une protéinurie manifeste**



**Tableau II — Temps écoulé jusqu'à l'apparition d'une protéinurie manifeste (irbesartan à 300 mg p/r au placebo) (étude IRMA 2)**

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

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.



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

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

TEVA-IRBESARTAN (irbesartan) est indiqué dans le traitement :

- de l'hypertension essentielle. L'irbesartan peut être administré en monothérapie ou en association avec un diurétique thiazidique.
- des patients hypertendus souffrant du 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 ESSAIS CLINIQUES).

### **CONTRE-INDICATIONS**

TEVA-IRBESARTAN (irbesartan) est contre-indiqué dans les circonstances suivantes :

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients que renferme la préparation. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES de la présente monographie.

- En association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients souffrant du diabète (de type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) et Insuffisance rénale; voir aussi INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, les inhibiteurs de l'ECA ou les médicaments renfermant de l'aliskirène).
- En association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) chez les patients souffrant de néphropathie diabétique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) et Insuffisance rénale; voir aussi INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, les inhibiteurs de l'ECA ou les médicaments renfermant de l'aliskirène).
- Grossesse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers, Grossesse)
- Allaitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers, Allaitement)

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

L'utilisation de bloqueurs des récepteurs (AT<sub>1</sub>) de l'angiotensine (BRA) pendant la grossesse peut entraîner de la morbidité et même la mort chez le fœtus. En cas de grossesse, on doit interrompre l'administration de TEVA-IRBESARTAN (irbesartan) le plus tôt possible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations et cas particuliers).

### **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.

### **Système 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 manifestera 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 l'administration concomitante de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA), comme l'irbesartan, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et d'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 du diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 ml/min/L, 73m<sup>2</sup>). Par conséquent, l'utilisation de l'irbesartan en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'emploi d'irbesartan en association avec un inhibiteur de l'ECA est contre-indiqué chez les patients souffrant de néphropathie diabétique (voir CONTRE-INDICATIONS).

En outre, l'administration concomitante de BRA, y compris l'irbesartan, et 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**

Une augmentation des concentrations sériques et de la toxicité du lithium (ayant parfois conduit au décès) a été signalée avec l'administration concomitante d'irbesartan et de lithium (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Par conséquent, cette combinaison n'est pas recommandée, mais si elle s'avère nécessaire, les taux de lithium sérique du patient doivent être surveillés de près.

### **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 l'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/1,73m<sup>2</sup>). (Voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA] par les BRA, les inhibiteurs de l'ECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène).

En raison du risque d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale, l'utilisation de BRA (irbesartan compris) en concomitance avec les IECA est contre-indiquée chez les patients souffrant de néphropathie diabétique. (Voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA] par les BRA, les inhibiteurs de l'ECA ou les 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 du diabète de type 2 associé à une protéinurie ( $\geq 900$  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 sériques attribuable à la maladie artérielle rénale chez les patients sous irbesartan (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Études cliniques portant sur l'hypertension et la néphropathie associée au diabète de type 2).

### **Sténose valvulaire**

En raison de certaines présomptions théoriques, on peut se préoccuper du fait que les patients présentant 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 et cas particuliers***

#### **Grossesse**

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 TEVA-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 suivre 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 la 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 TA 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.

### **Allaitement**

On ne sait pas si l'irbesartan est excrété dans le lait maternel. Cependant, on a décelé des taux importants d'irbesartan 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 soit l'allaitement au sein, soit l'administration du médicament, compte tenu de l'importance du médicament pour la mère.

### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de l'irbesartan n'ayant pas été établies chez les enfants de < 18 ans, cet agent n'est pas indiqué dans cette population.

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Parmi les 4140 patients hypertendus ayant reçu l'irbesartan pendant les études cliniques, 793 étaient âgés de  $\geq 65$  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 n'exerce pas d'induction ou d'inhibition marquée des isoenzymes suivantes : CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1. On n'a observé aucune stimulation ni 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 l'irbesartan. On peut réduire le risque d'hypotension symptomatique induite par l'irbesartan en arrêtant la prise du diurétique avant d'administrer l'irbesartan ou en diminuant la dose initiale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hypotension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On n'a signalé aucune interaction d'importance clinique lors de l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques.

### Agents hyperkaliémiants

D'après l'expérience que l'on a d'autres médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine, l'administration d'irbesartan en concomitance avec des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des substituts de sel contenant du potassium ou d'autres produits médicaux hyperkaliémiants peut entraîner une hausse, parfois grave, des taux de potassium sérique. L'administration d'une telle combinaison requiert donc 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 bloqueur 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 bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II (BRA), y compris de l'irbesartan, 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 de lithium peut être réduite. Une augmentation des concentrations sériques et de la toxicité du lithium (ayant parfois conduit au décès) a été signalée avec l'administration concomitante d'irbesartan et de lithium. Il faut donc suivre de près les concentrations sériques de lithium chez les patients qui reçoivent de l'irbesartan et du lithium en concomitance (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 – 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.

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

Le double blocage du système rénine-angiotensine par des BRA, des inhibiteurs de l'ECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints du diabète et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave, et il 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'utilisation d'irbesartan en concomitance avec un inhibiteur de l'ECA est contre-indiquée chez les patients atteints néphropathie diabétique, et elle n'est généralement pas recommandée 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].)

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

L'innocuité de l'irbesartan a été évaluée chez > 4100 patients atteints d'hypertension essentielle, dont 1 300 environ ont été traités pendant > 6 mois et 400, pendant  $\geq$  1 an.

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 signalées chez les sujets recevant l'irbesartan lors d'études cliniques contrôlées.

Les 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 le tableau III) :

**Tableau III — Effets indésirables survenus chez  $\geq 1$  % des 2606 patients hypertendus ayant pris part aux essais cliniques contrôlés par placebo**

<b>Appareil ou système/réaction</b>	<b>Irbesartan n = 1965 Incidence (%)</b>	<b>Placebo n = 641 Incidence (%)</b>
<b>Généralités</b>		
Douleurs abdominales	1,4	2,0
Douleur thoracique	1,8	1,7
Œdème	1,5	2,3
Fatigue	4,3	3,7
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Tachycardie	1,2	0,9
<b>Réactions dermatologiques</b>		
Éruptions cutanées	1,3	2
<b>Appareil gastro-intestinal</b>		
Diarrhée	3,1	2,2
Dyspepsie/brûlures d'estomac	1,7	1,1
Nausées/vomissements	2,1	2,8
<b>Appareil locomoteur/tissus conjonctifs</b>		
Douleurs musculosquelettiques	6,6	6,6
<b>Système nerveux</b>		
Anxiété/nervosité	1,1	0,9
Maux de tête	12,3	16,7
Étourdissements	4,9	5,0
<b>Appareil respiratoire</b>		
Toux	2,8	2,7
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Infection des voies urinaires	1,1	1,4

L'incidence d'hypotension ou d'hypotension orthostatique a, sans égard à la dose, été de 0,4 % chez les patients recevant l'irbesartan 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 :

Organisme entier : fièvre.

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

Peau : dermatite, ecchymose, érythème, photosensibilité, prurit et urticaire.

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

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

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

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

Reins et appareil génito-urinaire : miction anormale.

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

Cinq sens classiques : altération du goût, anomalie de l'ouïe, conjonctivite, 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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Études cliniques portant sur l'hypertension et la 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 (*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 % p/r à 0,5 %; vertiges orthostatiques 0,2 % p/r à 0,0 % et hypotension orthostatique, 0,0 % p/r à 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 d'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 (LSN) 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, les paramètres des analyses de laboratoire ont été similaires en présence d'hypertension associée au diabète de type 2 et à la néphropathie qu'en présence d'hypertension, à l'exception de l'hyperkaliémie. Lors d'une étude contrôlée par placebo, menée chez 590 patients souffrant d'hypertension, du 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, tandis que patients du groupe sous placebo, cette proportion s'est élevée à 22 %. 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, du 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, tandis que patients du groupe sous placebo, cette proportion s'est élevée à 26,3 %. 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 atteints d'hypertension essentielle et traités par l'irbesartan seul, par rapport à 0,9 % des patients sous 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 ( $< 1000$  cellules/mm<sup>3</sup>) 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'œdème de Quincke (enflure du visage, des lèvres ou de la langue).

Les réactions indésirables suivantes ont été rarement observées après la commercialisation : acouphène, asthénie, ictère, myalgie, résultats élevés des tests d'exploration fonctionnelle hépatique et dysfonctionnement rénal incluant des cas isolés d'insuffisance rénale chez des patients à risque (voir PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale) et syncope.

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

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

On n'a signalé que peu de cas de surdosage avec l'irbesartan, sans symptôme ni 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; une bradycardie pourrait également survenir.

On ne dispose d'aucune donnée précise sur le traitement du surdosage avec l'irbesartan. 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 des 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.

En cas de surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de votre région pour connaître les mesures à prendre.

## **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 que TEVA-IRBESARTAN (irbesartan).

TEVA-IRBESARTAN peut être administré avec ou sans nourriture.

### **Hypertension essentielle**

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

**Patients âgés :** Aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers, Personnes âgées (> 65 ans) et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Personnes âgées (> 65 ans)).

***Insuffisance rénale*** : Aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers, 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*** : Aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers, 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 TEVA-IRBESARTAN. Lorsque cela est possible, il faut cesser l'administration de tout diurétique 2 – 3 jours avant le début du traitement par TEVA-IRBESARTAN afin de réduire le risque d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hypotension – Patients présentant une déplétion volumique et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si l'état du patient ne le permet pas, on doit faire preuve de prudence et surveiller la tension artérielle de près. La dose initiale recommandée de TEVA-IRBESARTAN est de 75 mg, une fois par jour, chez les patients hypovolémiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hypotension – Patients présentant une déplétion volumique). Par la suite, on peut adapter la dose selon la réponse du patient.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

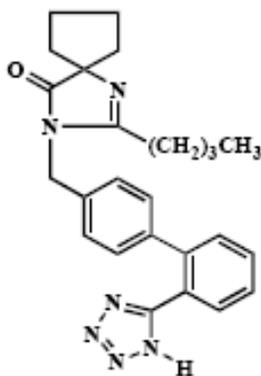
### I. SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Irbesartan

Dénomination systématique : 2-Butyl-3-[p-(*O*-1*H*-tétrazol-5-yl-phényl)benzyl]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-én-4-one  
ou  
2-Butyl-3-[2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl]-1,3-diazaspiro [4,4]non-1-én-4-one

Formule moléculaire :  $C_{25}H_{28}N_6O$

Formule développée :



Masse moléculaire : 428,5 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, chaque comprimé contient : amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, poloxamère, polydextrose, polyéthylène glycol, polyvidone, silice et stéarate de magnésium.

### III. ENTREPOSAGE

Les comprimés TEVA-IRBESARTAN peuvent être entreposés à température ambiante (15 °C à 30 °C).

## **PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES**

*Comprimés pelliculés d'irbesartan à 75 mg :*

Comprimé blanc à blanc cassé, pelliculé, en forme de capsule. Le comprimé porte l'inscription gravée « 93 » sur un côté et « 7464 » sur l'autre.

*Comprimés pelliculés d'irbesartan à 150 mg :*

Comprimé blanc à blanc cassé, pelliculé, en forme de capsule. Le comprimé porte l'inscription gravée « 93 » sur un côté et « 7465 » sur l'autre.

*Comprimés pelliculés d'irbesartan à 300 mg :*

Comprimé blanc à blanc cassé, pelliculé, en forme de capsule. Le comprimé porte l'inscription gravée « 93 » sur un côté et « 7466 » sur l'autre.

Les comprimés TEVA-IRBESARTAN à 75 mg, 150 mg et 300 mg sont offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Souris	M (5) F (5)	Orale	> 2000
Rat	M (5) F (5)	Orale	> 2000
Souris	M (5) F (5)	i.v.	> 50
Rat	M (5) F (5)	i.v.	> 50
Souris	M (5) F (5)	Intrapéritonéale	200 – 2000
Rat	M (5) F (5)	Intrapéritonéale	200 – 2000

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 2000 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 de l'irbesartan par voie orale, menées chez des rats et des souris, ont indiqué que les doses létales étaient supérieures à 2000 mg/kg, donc qu'elles étaient d'environ 25 à 50 fois supérieures à la dose maximale administrée chez l'humain (300 mg) sur une base de calcul en mg/m<sup>2</sup>.

## Toxicité subaiguë et chronique

Animal/ souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/j)	Voie d'administration	Durée	Effets
<b>TOXICITÉ SUBAIGUË</b>					
Rat	M (10) F (10)	0; 30; 70; 150	orale	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'irbesartan n'a induit qu'une légère diminution des taux d'hémoglobine (à 150 mg/kg) et une légère élévation de la glycémie (<math>\geq 30</math> mg/kg) et des taux d'urée (<math>\geq 70</math> mg/kg), de créatinine et de <math>K^+</math> (à 150 mg/kg), ainsi qu'une légère diminution des concentrations et de l'excrétion urinaires de <math>Na^+</math> et de <math>Cl^-</math> (<math>\geq 30</math> mg/kg).</li> </ul>
Rat	M (10) F (10)	0; 0,8; 2; 5	i.v.	16 jours	<ul style="list-style-type: none"> <li>Très légère élévation des taux plasmatiques de <math>Na^+</math> et de <math>Cl^-</math> (<math>\geq 0,8</math> mg/kg/jour chez les mâles).</li> <li>Très légère élévation des taux plasmatiques de <math>K^+</math> 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.</li> </ul>
Singe	M (3) F (3)	0; 10; 30; 90	orale	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliée à la dose (à partir de 30 mg/kg/jour).</li> </ul>
Singe	M (3) F (3)	0; 250; 500; 1 000	orale	4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>À des doses <math>\geq 250</math> mg/kg/jour, modifications au niveau des reins (hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire), du cœur (fibrose myocardique) et des paramètres érythrocytaires (légère anémie).</li> <li>À 500 mg/kg/jour, nombre accru de plaquettes, taux plus élevés de fibrinogène et de neutrophiles et à 1000 mg/kg/jour, également, détérioration de l'état de santé.</li> <li>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<sup>er</sup> et 29<sup>e</sup> jours. Toutefois, on ne peut exclure le fait que ces lésions étaient déjà présentes.</li> </ul>
Singe	M (3) F (3)	0; 0,8; 2; 5	i.v.	2 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'irbesartan a entraîné une légère hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire chez 2/3 des femelles recevant 5 mg/kg/jour.</li> <li>Un animal ayant reçu une dose élevée a présenté une</li> </ul>

Animal/ souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/j)	Voie d'administration	Durée	Effets
					hypertrophie cardiaque marquée avec des modifications notables de l'ÉCG, les 1 <sup>er</sup> et 10 <sup>e</sup> 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 ceux recevant des doses élevées] M (5) – F (5) [étude de toxicocinétique]	0; 10; 30; 90	orale	26 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une légère réduction du gain de poids chez les mâles recevant une dose de 90 mg/kg/jour (de -6 à -8 %).</li> <li>• Certains des changements notés pourraient être d'origine pharmacologique, mais aucun d'entre eux n'a de signification toxicologique claire.</li> <li>• On considère que la dose de 30 mg/kg/jour est celle qui ne semble entraîner aucun effet indésirable observable.</li> </ul>
<b>TOXICITÉ CHRONIQUE</b>					
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	orale	26 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Légère réduction du gain de poids quelle que soit la dose et qui est réversible.</li> <li>• 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.</li> <li>• L'hyperplasie et l'hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire chez les mâles (<math>\geq 250</math> mg/kg/jour) et chez les femelles (<math>\geq 500</math> mg/kg/jour) ont été partiellement réversibles.</li> </ul>
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"> <li>• L'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliée à la dose chez tous les animaux traités, a été partiellement réversible à la fin du traitement.</li> <li>• 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.</li> </ul>
Singe	M (5)	0; 20; 100;	orale	52 semaines	L'irbesartan a été bien toléré; on a considéré que la plupart des

Animal/ souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/j)	Voie d'administration	Durée	Effets
	F (5)	500			<p>changements observés étaient dus à l'activité pharmacologique du médicament.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution de la tension artérielle liée à la dose, à des doses <math>\geq 20</math> 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Légère diminution du gain de poids et des paramètres érythrocytaires à des doses <math>\geq 100</math> mg/kg/jour.</li> </ul>

### **Toxicité subaiguë et chronique**

Après l'administration par voie orale de doses répétées pouvant atteindre 1000 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 le rein comme principal organe cible. L'hyperplasie et l'hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire, qui ont été observées chez toutes les espèces, découlent directement 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 bassin 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 mutagénèse**

On n'a observé aucun signe de carcinogénéicité lorsqu'on a administré l'irbesartan, pendant 2 ans, à des rats, à des doses de 500 et de 1000 mg/kg/jour (chez les mâles et les femelles, respectivement) et à des souris, à une dose à 1000 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 30,6 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 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 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 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. Étude à dose unique, sur la biodisponibilité comparative de deux formulations d'irbesartan en comprimés de 300 mg, chez des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.
19. Monographie d'AVAPRO<sup>MC</sup>, sanofi-aventis Canada, inc. Numéro de contrôle de la présentation : 185026, date de révision : 9 septembre 2015.

## RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### **Pr**TEVA-IRBESARTAN

(irbesartan) en comprimés à 75 mg, à 150 mg et à 300 mg

Norme Teva

**Veillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre TEVA-IRBESARTAN, et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-IRBESARTAN. Pour toute question au sujet de ce médicament et de votre traitement, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, et demandez-leur s'il existe de nouvelles informations sur TEVA-IRBESARTAN.**

### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

- TEVA-IRBESARTAN sert à abaisser la tension artérielle.
- Si vous faites de l'hypertension et que vous êtes atteint du diabète de type 2 et souffrez d'une maladie rénale, TEVA-IRBESARTAN peut aider à protéger votre fonction rénale.

#### Les effets de ce médicament :

TEVA-IRBESARTAN est un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine (BRA) II. Les BRA sont faciles à reconnaître, car le nom de leur ingrédient médicamenteux finit en « SARTAN ».

Ce médicament ne guérit pas la maladie dont vous souffrez, mais il aide à la maîtriser. Il est donc important de continuer à prendre TEVA-IRBESARTAN, même si vous vous sentez bien.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas TEVA-IRBESARTAN si :

- vous êtes allergique à l'irbesartan ou à l'une des substances que renferment les comprimés (voir ci-après);
- vous avez eu une réaction allergique (œdème de Quincke) qui s'est manifestée par une enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou par une difficulté soudaine à respirer ou à avaler après avoir pris BRA quelconque. Si cela vous est déjà arrivé, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- vous souffrez du diabète ou avez une maladie rénale et prenez déjà :
  - médicament contre l'hypertension qui contient de l'aliskirène (comme Rasilez®);
  - un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
 Les inhibiteurs de l'ECA sont facilement

reconnaissables, car le nom de leur ingrédient actif finit en « PRIL ».

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La prise de TEVA-IRBESARTAN pendant la grossesse peut nuire à l'enfant à naître et même entraîner sa mort.
- vous allaitez. Il est possible que TEVA-IRBESARTAN se retrouve dans le lait maternel.

L'utilisation de TEVA-IRBESARTAN n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans).

#### L'ingrédient médicamenteux est :

L'irbesartan

#### Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, poloxamère, polydextrose, polyéthylène glycol, polyvidone, silice et stéarate de magnésium.

#### Les formes pharmaceutiques sont :

**Comprimés pelliculés d'irbesartan à 75 mg :** Comprimé blanc à blanc cassé, pelliculé, en forme de capsule. Le comprimé porte l'inscription gravée « 93 » sur un côté et « 7464 » sur l'autre.

**Comprimés pelliculés d'irbesartan à 150 mg :** Comprimé blanc à blanc cassé, pelliculé, en forme de capsule. Le comprimé porte l'inscription gravée « 93 » sur un côté et « 7465 » sur l'autre.

**Comprimés pelliculés d'irbesartan à 300 mg :** Comprimé blanc à blanc cassé, pelliculé, en forme de capsule. Le comprimé porte l'inscription gravée « 93 » sur un côté et « 7466 » sur l'autre.

Les comprimés TEVA-IRBESARTAN à 75 mg, 150 mg et 300 mg sont offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes – Grossesse**  
**TEVA-IRBESARTAN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez TEVA-IRBESARTAN, arrêtez le traitement par ce médicament et communiquez avec votre médecin dès que possible.**

#### **Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-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);
- vous présentez un rétrécissement d'une valvule cardiaque;
- vous avez eu une crise cardiaque ou un AVC;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque ;
- vous êtes diabétique ou souffrez d'une maladie hépatique ou rénale;

- vous suivez un traitement par dialyse;
- vous souffrez de déshydratation ou de vomissements, de diarrhée ou de transpiration excessifs ;
- vous prenez un substitut de sel renfermant du potassium, vous prenez des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui « élimine l'eau » tout en permettant à votre corps de conserver son potassium);
- vous suivez un régime à faible teneur en sel;
- vous prenez un médicament contenant de l'aliskirène, comme Rasilez<sup>®</sup>, utilisé pour abaisser la tension artérielle. L'association avec TEVA-IRBESARTAN n'est pas recommandée;
- vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). La combinaison de ces agents avec TEVA-IRBESARTAN n'est pas recommandée;
- vous prenez un médicament qui contient du lithium. La combinaison de ces agents avec TEVA-IRBESARTAN n'est pas recommandée;
- vous avez moins de 18 ans.

**Conduite automobile et utilisation de machines :** Attendez de savoir comment vous réagissez à TEVA-IRBESARTAN avant d'entreprendre des tâches qui peuvent nécessiter une attention spéciale. En effet, l'administration de ce médicament peut produire des étourdissements, une sensation de tête légère, voire un évanouissement, en particulier lors de la première dose ou d'une augmentation de la posologie.

**Autres renseignements importants :**

- Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou recevoir un anesthésique, assurez-vous que le médecin sait que vous prenez TEVA-IRBESARTAN.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Comme dans le cas de la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses peuvent survenir avec celui-ci. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre 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 ci-dessous sont susceptibles d'interagir avec TEVA-IRBESARTAN :

- Les substances qui augmentent les taux de potassium sérique, comme les substituts de sel renfermant du potassium, les suppléments de potassium et les diurétiques d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui « élimine l'eau »).
- Le lithium, un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui sont des médicaments utilisés pour soulager la douleur et l'enflure, comme l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.

- Les médicaments qui abaissent la tension artérielle, y compris les diurétiques (médicaments qui « éliminent l'eau »), les produits contenant de l'aliskirène (p. ex. RASILEZ<sup>®</sup>) 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 TEVA-IRBESARTAN exactement comme il vous a été prescrit, de préférence à la même heure tous les jours.

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 du diabète de type 2 :

**Dose initiale recommandée :** 150 mg une fois par jour.

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

**TEVA-IRBESARTAN peut être pris avec ou sans nourriture.**

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

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité de TEVA-IRBESARTAN, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, ou encore avec le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptôme.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié de prendre votre dose du jour, prenez simplement la suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses à la fois pour vous rattraper.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Effets secondaires possibles :

- Étourdissements
- Somnolence, insomnie, fatigue
- Éruption cutanée
- Diarrhée, vomissements
- Maux de tête
- Douleur dans le dos ou les jambes, crampes musculaires
- Sensation de tête légère

- Bourdonnement d'oreilles

**Si l'un de ces effets vous incommoder grandement, faites-en part à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.**

TEVA-IRBESARTAN peut perturber les résultats des analyses de sang. Votre médecin décidera donc du moment opportun pour faire ces analyses et il en interprétera les résultats.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	<b>Augmentation des taux de potassium sanguins :</b> battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et malaises généraux		√	
	<b>Basse pression :</b> étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère	√		
	<b>Jaunisse (problème de foie) :</b> jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
Peu fréquent	<b>Trouble des reins :</b> modification de la fréquence des urines, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue		√	

Rare	<b>Rhabdomyolyse :</b> douleur musculaire inexpliquée, sensibilité ou faiblesse musculaire, urines brun foncé		√	
	<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Très rare	<b>Diminution des plaquettes :</b> contusions, saignements, fatigue et faiblesse		√	

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

**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 de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

**3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :

- Numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
- Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez les comprimés TEVA-IRBESARTAN à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

**Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.**

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :  
1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais)  
1 (877) 777-9117 (français)  
ou en écrivant à : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :  
Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9

Dernière révision : Le 29 mars 2016