

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-IRBESARTAN

Comprimés d'irbesartan,
Comprimés de 75 mg, 150 mg et 300 mg destinés à la voie orale

Norme Teva

Bloqueur des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (ON)
M1B 2K9
Canada
www.tevacanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 14 septembre 2009

Date de révision :
Le 17 février 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271205

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	07 / 2021
---	-----------

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

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.3 Administration	7
4.4 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
Appareil cardiovasculaire	9
Conduite d'un véhicule et utilisation de machines	10
Système endocrinien et métabolisme	10
Fonction rénale	11
Peau	11
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Allaitement	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées.....	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.2 Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques	13
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation du produit.....	16
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	17
9.4 Interactions médicament-médicament.....	17
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22
10.1 Mode d'action.....	22
10.2 Pharmacodynamie.....	23
10.3 Pharmacocinétique.....	23
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26

13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
14	ESSAIS CLINIQUES	21
14.1	Méthodologie des études et critères démographiques	21
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	25
15	MICROBIOLOGIE	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	26
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	32
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS.....	33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-IRBESARTAN (irbesartan) est indiqué dans les cas suivants :

- Traitement de l'hypertension essentielle. TEVA-IRBESARTAN peut être administré en monothérapie ou en association avec un diurétique thiazidique.
- Traitement des patients hypertendus atteints 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 [ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de l'irbesartan n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication concernant l'utilisation de ce produit chez les enfants (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Lors des études cliniques, on n'a observé aucune différence globale, eu égard à l'efficacité et à l'innocuité, entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-IRBESARTAN est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de cette préparation, dont les ingrédients non médicinaux ou les constituants du contenant. Pour la liste complète, veuillez consulter la section [FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- En association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Fonction rénale](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- En association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) chez les patients présentant une néphropathie diabétique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Fonction rénale](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

- Grossesse (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières](#)).
- Allaitement (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation de bloqueurs des récepteurs (AT₁) 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 le plus tôt possible (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Avant d'amorcer le traitement, il faut prendre en considération les traitements antihypertenseurs récents, l'ampleur de l'élévation de la tension artérielle, les restrictions sodiques et d'autres facteurs cliniques pertinents. Il pourrait également s'avérer nécessaire d'ajuster la dose des autres antihypertenseurs, administrés en même temps que TEVA-IRBESARTAN (irbesartan).

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Hypertension essentielle

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

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire chez les patients âgés (voir [PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir [PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers](#)). 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 ou modérée (voir [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Pharmacocinétique](#), [Populations et cas particuliers](#)).

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 deux ou trois jours avant le début du traitement par TEVA-IRBESARTAN afin de réduire le risque d'hypotension (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Appareil cardiovasculaire](#) 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](#), [Appareil cardiovasculaire](#)). Par la suite, on peut ajuster la dose selon la réponse du patient.

4.3 Administration

TEVA-IRBESARTAN peut être administré avec ou sans nourriture.

4.4 Dose oubliée

Il faut indiquer au patient de ne pas doubler la dose suivante s'il a oublié de prendre une dose de TEVA-IRBESARTAN, mais de continuer à prendre son médicament comme d'habitude.

5 SURDOSAGE

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

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

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

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés, 75 mg, 150 mg, 300 mg	Alcool polyvinylique, copovidone, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, macrogol, polysorbate, silice colloïdale, stéarylfumarate de sodium et talc.

TEVA-IRBESARTAN (irbesartan) à 75 mg : Comprimés pelliculés blanc à blanc cassé, biconvexes, de forme oblongue, portant l'inscription en relief « rph » du côté supérieur et « I23 » du côté inférieur.

TEVA-IRBESARTAN (irbesartan) à 150 mg : Comprimés pelliculés blanc à blanc cassé, biconvexes, de forme oblongue, portant l'inscription en relief « rph » du côté supérieur et « I22 » du côté inférieur.

TEVA-IRBESARTAN (irbesartan) à 300 mg : Comprimés pelliculés blanc à blanc cassé, biconvexes, de forme oblongue, portant l'inscription en relief « rph » du côté supérieur et « I21 » du côté inférieur.

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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 tension artérielle (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Il faudrait tenir compte des considérations similaires chez les patients présentant une ischémie cardiaque ou une maladie vasculaire cérébrale chez lesquels une baisse excessive de la tension artérielle 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 de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation de TEVA-IRBESARTAN en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'utilisation de TEVA-IRBESARTAN en association avec des inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée chez les patients présentant une néphropathie diabétique (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

En outre, l'administration concomitante de BRA, y compris TEVA-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 fréquence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Lithium

Une augmentation des concentrations et de la toxicité (parfois mortelle) du lithium a été signalée chez des patients sous irbesartan qui ont reçu ce médicament en concomitance avec leur traitement (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Par conséquent, cette association n'est pas recommandée. Les taux de lithium sérique doivent être surveillés de près chez les patients sous irbesartan qui reçoivent cette association malgré tout.

Sténose valvulaire

Étant donné que la diminution de la postcharge consécutive à l'administration de vasodilatateurs est moins prononcée chez les patients qui souffrent de sténose aortique, on peut craindre, sur le plan théorique, que l'irrigation coronarienne de ces patients soit plus faible.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

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 que TEVA-IRBESARTAN altère ces fonctions. Toutefois, puisque des étourdissements ou de la fatigue peuvent se manifester lors d'un traitement antihypertenseur, il faut en tenir compte lorsqu'on s'engage dans de telles activités.

Systeme endocrinien et métabolisme

TEVA-IRBESARTAN peut induire une hypoglycémie, en particulier chez les patients qui reçoivent un

traitement antidiabétique. Il peut donc s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie des agents antidiabétiques, par exemple du répaglinide ou de l'insuline (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonction rénale

Insuffisance rénale

Par suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, on a noté des modifications de la fonction rénale chez les sujets prédisposés. En effet, chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, par exemple, ceux présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose unilatérale dans le cas d'un rein solitaire ou ceux atteints 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 TEVA-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/1,73 m²). (Voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'emploi de BRA, y compris l'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](#)).

Lors du traitement par TEVA-IRBESARTAN, une évaluation appropriée de la fonction rénale s'impose.

Lors de l'étude IDNT, chez les patients hypertendus atteints 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 sériques attribuable à la maladie artérielle rénale chez les patients sous irbesartan (voir [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Peau

Chez les patients qui présentent des lésions psoriasiques ou qui ont des antécédents de psoriasis, il importe d'évaluer soigneusement les bienfaits et les risques liés à l'emploi de TEVA-IRBESARTAN, étant donné que ce médicament peut exacerber les symptômes de la maladie.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

L'utilisation d'un BRA pendant la grossesse est déconseillée. Les données épidémiologiques sur le risque de tératogénicité suivant l'exposition aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (une autre classe de médicaments agissant sur le SRAA) durant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes. Toutefois, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Étant donné les données actuellement disponibles sur le risque pendant le traitement avec un BRA, des risques semblables pourraient exister pour cette classe de médicaments. Les patientes qui souhaitent devenir enceintes doivent 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 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.

7.1.2 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.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de l'irbesartan n'ont pas été établies chez les enfants.

TEVA-IRBESARTAN est donc contre-indiqué chez cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Parmi les 4140 patients hypertendus ayant reçu l'irbesartan pendant les études cliniques, 793 étaient âgés de 65 ans ou plus. On n'a observé aucune différence globale, reliée à l'âge, en ce qui a trait aux effets secondaires; toutefois, on ne peut écarter le risque d'une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

L'innocuité de l'irbesartan a été évaluée chez plus de 4100 patients atteints d'hypertension essentielle, dont 1300 environ ont été traités pendant plus de 6 mois et 400, pendant au moins une année.

Lors d'études cliniques contrôlées par placebo, on a interrompu le traitement en raison d'un effet secondaire clinique indésirable chez 3,3 % des patients traités par l'irbesartan, par rapport à 4,5 % des patients recevant le placebo. La syncope et l'hypotension, effets indésirables potentiellement graves, ont été rarement signalées chez les sujets recevant l'irbesartan lors d'études cliniques contrôlées.

Les effets indésirables qui se sont manifestés lors des études cliniques contrôlées par placebo chez au moins 1 % des 2606 patients hypertendus sont indiqués dans le [tableau 1](#).

Tableau 1 — Effets indésirables qui se sont manifestés lors des études cliniques contrôlées par placebo chez au moins 1 % des 2606 patients hypertendus

Appareil ou système/réaction	Irbesartan n = 1965 Fréquence (%)	Placebo n = 641 Fréquence (%)
Généralités		
Douleurs abdominales	1,4	2,0
Douleur thoracique	1,8	1,7
Œdème	1,5	2,3

Appareil ou système/réaction	Irbesartan n = 1965 Fréquence (%)	Placebo n = 641 Fréquence (%)
Fatigue	4,3	3,7
Appareil cardiovasculaire		
Tachycardie	1,2	0,9
Réactions dermatologiques		
Éruptions cutanées	1,3	2
Appareil gastro-intestinal		
Diarrhée	3,1	2,2
Dyspepsie/brûlures d'estomac	1,7	1,1
Nausées/vomissements	2,1	2,8
Appareil locomoteur/tissus conjonctifs		
Douleurs musculosquelettiques	6,6	6,6
Système nerveux		
Anxiété/nervosité	1,1	0,9
Maux de tête	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

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

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

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

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

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

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

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

Organisme entier : fièvre.

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

Reins et appareil génito-urinaire : miction anormale.

Sens classiques : anomalie de l'ouïe, altération du goût, conjonctivite et troubles de la vue.

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

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

Lors d'études cliniques menées chez des patients atteints d'hypertension et de 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 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.

Créatine phosphokinase : D'importantes augmentations de la créatine phosphokinase (CPK) plasmatique ont fréquemment été observées (1,6 %) chez des patients traités par l'irbesartan.

Créatinine sérique et azote uréique du sang : On a observé de légères élévations de l'azote uréique du sang 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.

Hyperkaliémie : Lors d'études cliniques menées chez des patients atteints de néphropathie diabétique, 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 atteints d'hypertension, de diabète de type 2 et de microalbuminurie, présentant une fonction rénale normale (étude IRMA 2), une hyperkaliémie $\geq 5,5$ mEq/L s'est manifestée chez 29,4 % des patients du groupe recevant l'irbesartan à 300 mg et chez 22 % des patients du groupe sous placebo. Le taux d'abandons du traitement en raison d'hyperkaliémie a été de 0,5 % dans le groupe sous irbesartan.

Dans le cadre d'une autre étude contrôlée par placebo, menée chez 1 715 patients atteints d'hypertension, de diabète de type 2 et présentant une protéinurie ≥ 900 mg/jour et des concentrations de créatinine sérique variant de 1,0 à 3,0 mg/dL (étude IDNT), une hyperkaliémie $\geq 5,5$ mEq/L s'est manifestée chez 46,3 % des patients du groupe sous irbesartan et chez 26,3 % des patients sous placebo. Le taux d'abandons du traitement en raison d'hyperkaliémie a été de 2,1 % et de 0,4 % dans les groupes recevant l'irbesartan et le placebo, respectivement.

Neutropénie : Une neutropénie (< 1000 cellules/mm³) a été observée chez 0,3 % des patients traités par l'irbesartan, par rapport à 0,5 % de ceux recevant le placebo.

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 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. La fréquence 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.

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

Appareil locomoteur : Des cas de douleurs musculaires, de faiblesse musculaire, de myosite et de rhabdomyolyse ont été signalés chez des patients recevant des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II (BRA). Myalgie.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique : résultats élevés des tests d'exploration fonctionnelle hépatique, jaunisse.

Oreille/Nez/Gorge : acouphène.

Organisme entier : asthénie, syncope.

Peau : psoriasis (et exacerbation du psoriasis).

Reins : dysfonctionnement rénal incluant des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction rénale](#)).

Sang : thrombocytopénie (y compris purpura thrombocytopénique).

Système endocrinien et métabolisme : hypoglycémie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Système immunitaire : réactions anaphylactiques; choc anaphylactique; œdème de Quincke (enflure du visage, des lèvres ou de la langue) dans de rares cas. Photosensibilité.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 2 — Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/Nom courant	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Agents élevant les concentrations sériques de potassium	ECR	D'après l'expérience dont on dispose sur l'utilisation d'autres médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine, l'emploi d'irbesartan en association avec un diurétique d'épargne potassique, un	

Nom propre/Nom courant	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
		<p>supplément de potassium, un succédané de sel à base de potassium ou tout autre produit médicinal qui élève le taux de potassium peut entraîner une hausse, parfois grave, des concentrations sériques de potassium. L'emploi concomitant de tels produits exige une surveillance étroite des concentrations sériques de potassium.</p>	
<p>Antidiabétiques (p. ex. insuline et hypoglycémiant oraux)</p> <p>(p. ex. répaglinide)</p>	<p>EC</p>	<p>L'irbesartan réduit les taux de glucose sanguins en vertu d'effets potentiels sur le métabolisme du glucose.</p> <p>Peut induire une hypoglycémie.</p> <p>L'irbesartan peut inhiber l'OATP1B1. Dans une étude clinique, l'administration conjointe d'irbesartan et de répaglinide — 300 mg d'irbesartan une fois par jour pendant 4 jours suivis d'une dose unique de 2 mg de répaglinide 1 heure après celle d'irbesartan (avec prise en compte de la différence de t_{max} entre les deux médicaments) — a fait croître la C_{max} et</p>	<p>On doit surveiller les signes d'hypoglycémie lorsque l'irbesartan doit être administré en concomitance avec des antidiabétiques oraux ou avec de l'insuline. Un ajustement de la dose de l'antidiabétique oral ou de l'insuline peut être nécessaire.</p> <p>Un ajustement de la dose de répaglinide peut être nécessaire lorsque le répaglinide est administré en concomitance avec l'irbesartan (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p>

Nom propre/Nom courant	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
		l'ASC du répaglinide (lequel est un substrat de l'OATP1B1) par un facteur de 1,8 et de 1,3, respectivement.	
Digoxine	EC	Lors de l'administration de 150 mg d'irbesartan, une fois par jour, on n'a observé, à l'état d'équilibre, aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine.	
Diurétiques	T	Une baisse excessive de la tension artérielle peut parfois être observée après l'amorce du traitement par TEVA-IRBESARTAN chez les patients qui prennent des diurétiques, en particulier chez ceux qui en prennent depuis peu.	On peut réduire le risque d'hypotension symptomatique induite par TEVA-IRBESARTAN en interrompant l'administration du diurétique avant celle de TEVA-IRBESARTAN, ou en diminuant la dose initiale de TEVA-IRBESARTAN (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Appareil cardiovasculaire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune interaction d'importance clinique n'a été signalée lors de l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques.
Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par les BRA, les inhibiteurs de l'ECA ou les médicaments renfermant de	EC	L'inhibition double du système rénine-angiotensine par les BRA, les inhibiteurs de l'ECA ou les médicaments renfermant de	Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Appareil cardiovasculaire

Nom propre/Nom courant	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
l'aliskirène		<p>l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave, et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car ce type de traitement a été associé à une augmentation de la fréquence de cas d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.</p> <p>L'utilisation de TEVA-IRBESARTAN en association avec un inhibiteur de l'ECA est contre-indiquée chez les patients atteints de néphropathie diabétique et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car ce type de traitement a été associé à une augmentation de la fréquence de cas d'hypotension grave, d'insuffisance rénale.</p>	
Lithium	EC	<p>Comme dans le cas d'autres médicaments qui éliminent le sodium, l'irbesartan peut réduire la clairance du lithium.</p> <p>Une augmentation des</p>	<p>Les taux de lithium sérique doivent être surveillés de près chez les patients qui reçoivent de l'irbesartan et du lithium en concomitance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p>

Nom propre/Nom courant	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
		concentrations et de la toxicité (parfois mortelle) du lithium a été signalée chez des patients sous irbesartan qui ont reçu ce médicament en concomitance avec leur traitement.	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2)	EC	Chez les patients âgés ou présentant une déplétion volumique (dont ceux qui prennent des diurétiques), ou encore chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, l'administration d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, en concomitance avec un BRA, dont l'irbesartan, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, notamment une éventuelle insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont habituellement réversibles. L'effet antihypertenseur des BRA, y compris de l'irbesartan, peut être atténué par les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.	La fonction rénale des patients qui reçoivent de l'irbesartan et des AINS en concomitance doit être surveillée de près.
Simvastatine	EC	L'administration de 300 mg d'irbesartan n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique d'une dose unique de	

Nom propre/Nom courant	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
		simvastatine lors d'une étude de petite envergure dans laquelle ces deux agents ont été administrés conjointement à 12 jeunes hommes en bonne santé âgés de 19 à 39 ans. Les valeurs de la simvastatine étaient hautement variables, que celle-ci fût administrée seule ou en association avec l'irbesartan.	
Warfarine	EC	L'administration de 300 mg d'irbesartan une fois par jour à l'état d'équilibre n'a entraîné aucun effet pharmacodynamique sur le temps de Quick des sujets dont l'état était stabilisé par la warfarine.	

Légende : ECS = Étude de cas ; ECR = Étude de cohorte rétrospective ; EC = Essai clinique ; T = Interaction théorique

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TEVA-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.

10.2 Pharmacodynamie

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

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. Toutefois, aux doses recommandées, les concentrations sériques de potassium ne sont pas modifiées de façon significative.

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

L'effet antihypertenseur de l'irbesartan s'est manifesté 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 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 à la monothérapie par l'irbesartan a été plus faible que chez les patients de race blanche.

10.3 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, surtout à l'albumine et à l'acide α_1 -glycoprotéinique à environ 96 %.

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

Métabolisme

L'irbesartan est métabolisé principalement par glucuroconjugaison et par oxydation par le cytochrome P₄₅₀. 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 ¹⁴C, 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.

Élimination

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 ¹⁴C, 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**
Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, la demi-vie d'élimination de l'irbesartan n'a pas été modifiée de manière significative, mais les valeurs de l'ASC et de la C_{max} étaient d'environ 20 à 50 % plus élevées que celles notées chez les jeunes.
- **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.

- **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.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

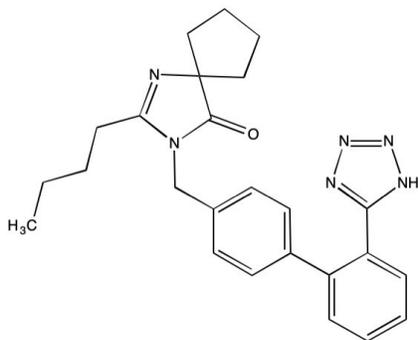
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Irbesartan

Nom chimique : 2-Butyl-3-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-én-4-one

Formule et poids moléculaires : $C_{25}H_{28}N_6O$ 428,5 g/mol

Formule de structure :



Propriétés pharmacochimiques : L'irbesartan, poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé, est un composé non polaire ayant un coefficient de partage (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.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Méthodologie des études et critères démographiques

On a mené deux essais, IDNT et IRMA 2, afin d'analyser les effets de l'irbesartan chez des patients atteints 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 atteints de diabète de type 2 (protéinurie \geq 900 mg/jour et taux de créatinine sérique de 1,0 à 3,0 mg/dL), on a examiné les effets prolongés (moyenne de 2,6 ans) de l'irbesartan sur l'évolution de la néphropathie et la mortalité, toutes causes confondues. De plus, on a évalué un critère de jugement secondaire, soit l'effet de l'irbesartan sur le risque d'épisodes cardiovasculaires d'issues fatale et non fatale. L'âge d'apparition du diabète de type 2 (< 20 ans), la néphropathie occlusive touchant les deux reins ou un rein solitaire et l'angine de poitrine instable ont été parmi les critères d'exclusion les plus importants.

Les patients ont été randomisés pour recevoir l'irbesartan à 75 mg (n = 579), l'amlodipine à 2,5 mg (n = 567) ou le placebo correspondant à l'un ou l'autre médicament (n = 569), une fois par jour. La dose a été ensuite majorée jusqu'à la dose d'entretien de 300 mg d'irbesartan ou de 10 mg d'amlodipine, selon la tolérance du patient. Ceux sous placebo ont reçu les comprimés correspondants. Des agents antihypertenseurs additionnels ont été ajoutés, selon les besoins, aux trois volets thérapeutiques de l'étude (excluant les inhibiteurs de l'ECA, d'autres bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II [BRA] et les inhibiteurs des canaux calciques [ICC]), pour permettre l'atteinte de la tension artérielle cible de 135/85 mm de Hg ou moins, dans tous les groupes, ou une réduction de 10 mm de Hg de la tension systolique si la mesure initiale était > 160 mm de 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).

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

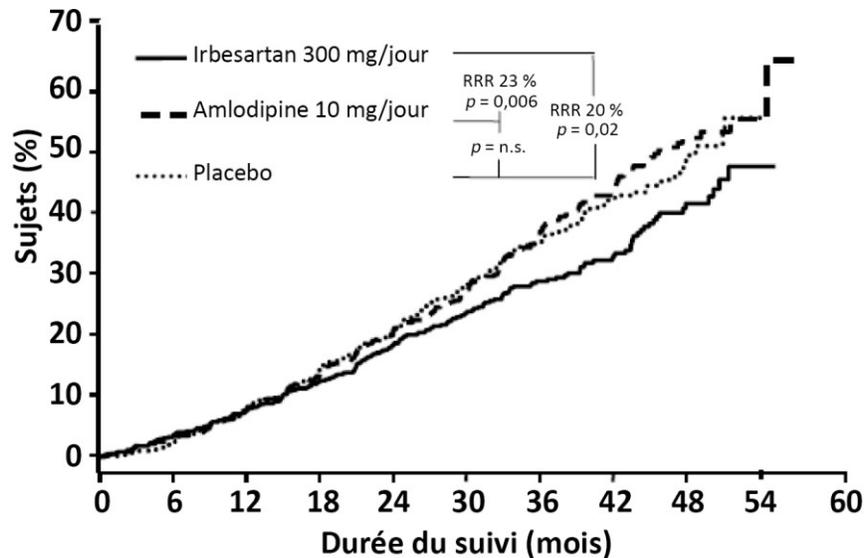


Tableau 3 — Comparaison des principaux critères de jugement composés (étude IDNT)

Épisode	Nombre de sujets (%)			Risque relatif		
	Placebo N = 569	Irbesartan N = 579	Amlodipine N = 567	Estimatif (réduction en %)	Intervalle de confiance à 95 %	<i>p</i>
Irbesartan p/r au placebo						
Principal critère de jugement composé*	222 (39,0)	189 (32,6)	–	0,80 (20)	0,66 – 0,97	0,02
Irbesartan p/r à l'amlodipine						
Principal critère de jugement composé*	–	189 (32,6)	233 (41,1)	0,77 (23)	0,63 – 0,93	0

* 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 critère de jugement primaire composé (première manifestation de l'un des épisodes

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

Le traitement par l'irbesartan a diminué le risque de multiplication par deux des concentrations initiales de créatinine sérique, pendant une période prolongée, comme critère de jugement 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 % p/r 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 néoprotecteur de l'irbesartan semble être indépendant de la baisse de la tension artérielle générale.

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

L'irbesartan à 300 mg a entraîné une réduction du risque relatif de 70 % (réduction du risque absolu de 9,8 %) associé à l'apparition d'une protéinurie clinique (manifeste) comparativement au placebo ($p = 0,0004$). La réduction du risque relatif lié à l'apparition d'une protéinurie 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.

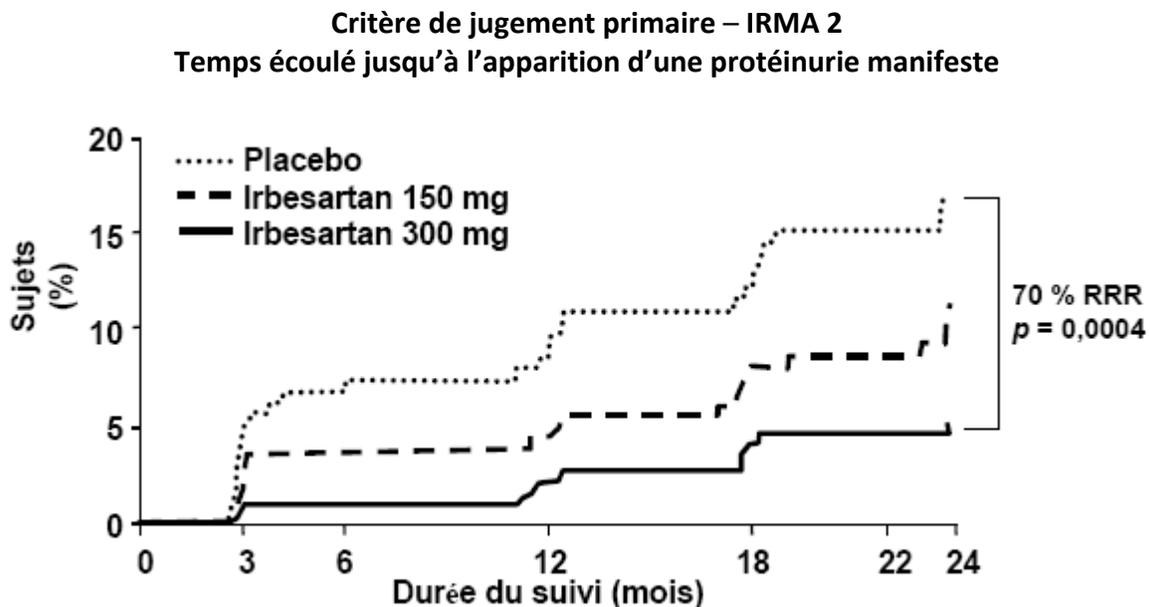
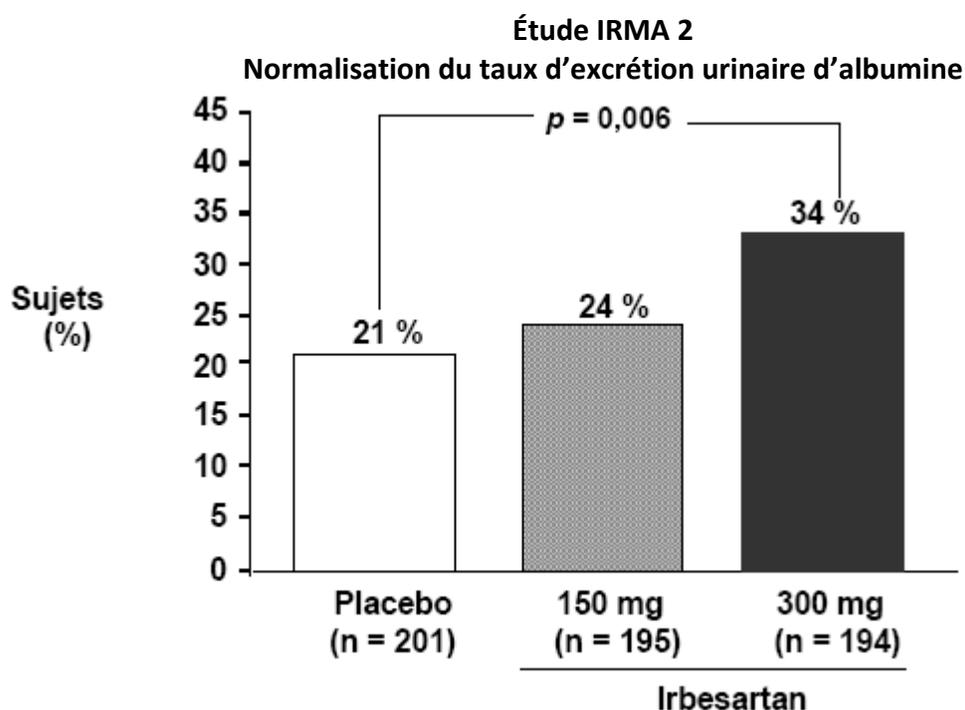


Tableau 4 — Temps écoulé jusqu'à l'apparition d'une protéinurie manifeste (irbesartan à 300 mg p/r au placebo) (étude IRMA 2)

Épisode	Nombre de sujets (%)		Risque relatif		
	Placebo N = 201	Irbesartan N = 195	Estimatif (réduction en %)	Intervalle de confiance à 95 %	<i>p</i>

Critère de jugement primaire	30 (14,9)	10 (5,2)	0,295 (70)	0,144 – 0,606	0
------------------------------	-----------	----------	------------	---------------	---

Le retour à une albuminurie normale ($< 20 \mu\text{g}/\text{min}$; $< 30 \text{ mg}/\text{jour}$) 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](#).

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés d'irbesartan à 300 mg — TEVA-IRBESARTAN et AVAPRO^{MC} —, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à deux variables indépendantes au cours de laquelle 34 hommes à jeun en bonne santé ont reçu, après répartition aléatoire, une dose unique de 300 mg.

<p>Irbesartan (1 × 300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>

Paramètre	Produit testé Comprimés TEVA- IRBESARTAN à 300 mg Teva Canada Limitée, Canada	Produit de référence [†] Comprimés AVAPRO ^{MC} (irbesartan) à 300 mg Sanofi-Synthelabo Canada Inc.	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	16913,90 18188,5 (45,1)	18725,87 20014,9 (43,4)	90,3	85,8 -95,1
ASC _I (ng•h/mL)	17915,67 19341,1 (42,7)	19693,34 20963,0 (41,5)	91,0	86,0 – 96,2
C _{max} (ng/mL)	4234,0802 4475,644 (37,1)	3434,3935 3643,348 (39,6)	123,3	114,5 – 132,7
t _{max} [§] (h)	1,1134 (68,9)	1,6274 (58,0)		
t _½ [§] (h)	11,334 (40,0)	11,598 (48,0)		

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

[†] Comprimés AVAPRO^{MC} de 300 mg (Sanofi-Synthelabo Canada inc.), achetés au Canada.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Tableau 5 — Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (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/m².

Tableau 6 – Toxicité subaiguë et chronique

Animal/ souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/j)	Voie d'administration	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 K^+ (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; 1000	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

Animal/ souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/j)	Voie d'administration	Durée	Effets
					<p>de l'état de santé.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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.
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 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"> 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					

Animal/ souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/j)	Voie d'administration	Durée	Effets
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; 1000	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 sur les globules rouges et sur la fonction rénale, vraisemblablement associé à l'activité pharmacologique de l'irbesartan et qui est réversible. • L'hyperplasie et l'hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire chez les mâles (≥ 250 mg / kg / jour) et chez les femelles (≥ 500 mg / kg / jour) ont été partiellement réversibles.
Singe	M (5) – F (5) [étude principale] M (3) – F (3) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et ceux recevant une dose élevée]	0; 10; 30; 90	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	<p>L'irbesartan a été bien toléré; on a considéré que la plupart des changements observés étaient dus à l'activité pharmacologique du médicament.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la tension artérielle liée à la dose, à des doses ≥ 20 mg / kg / jour, associée à une nécrose du bout de la queue, vraisemblablement

Animal/ souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/j)	Voie d'administration	Durée	Effets
					<p>due à une diminution du débit sanguin, à des doses de 500 mg / kg / jour.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperplasie et hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire, reliées à la dose chez tous les animaux traités, avec des modifications rénales dégénératives à des doses de 500 mg / kg / jour. • Légère diminution du gain de poids et des paramètres érythrocytaires à des doses \geq 100 mg / kg / jour.

Toxicité subaiguë et chronique (suite)

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

Carcinogénèse et mutagenèse

On n'a observé aucun signe de carcinogénicité lorsqu'on a administré l'irbesartan, pendant deux ans, à des rats, à des doses de 500 et de 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 6,2 fois (souris) supérieur à celui

auquel sont exposés les êtres humains qui reçoivent 300 mg par jour.

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

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie d'AVAPRO^{MC} (comprimés d'irbesartan à 75 mg, 150 mg et 300 mg), numéro de contrôle de la présentation : 265391; sanofi-aventis Canada inc. (22 novembre 2022).

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr **TEVA-IRBESARTAN** Comprimés d'irbesartan

Veillez lire attentivement le contenu du présent dépliant avant de commencer à prendre **TEVA-IRBESARTAN** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour en savoir davantage sur votre état de santé et le traitement que vous suivez, et demandez-lui s'il dispose de nouveaux renseignements sur **TEVA-IRBESARTAN**.

Mises en garde et précautions importantes

TEVA-IRBESARTAN ne doit pas être employé durant la grossesse. La prise de TEVA-IRBESARTAN durant la grossesse peut causer des lésions chez l'enfant, voire son décès. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par TEVA-IRBESARTAN, cessez de prendre ce médicament et communiquez dès que possible avec votre professionnel de la santé.

À quoi **TEVA-IRBESARTAN** sert-il?

- **TEVA-IRBESARTAN** est utilisé pour abaisser la tension artérielle élevée chez les adultes. Il peut être employé avec un diurétique thiazidique (médicament qui fait uriner).
- Si vous souffrez d'hypertension artérielle, de diabète de type 2 ou de maladie rénale, **TEVA-IRBESARTAN** peut aider à protéger votre fonction rénale.

Comment **TEVA-IRBESARTAN** agit-il?

TEVA-IRBESARTAN est un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine (BRA). Il abaisse la tension artérielle. Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, mais il aide à la maîtriser. Il est donc important de continuer à prendre **TEVA-IRBESARTAN**, même si vous vous sentez bien.

Quels sont les ingrédients de **TEVA-IRBESARTAN**?

Ingrédient médicamenteux : Irbesartan

Ingrédients non médicamenteux : Alcool polyvinylique, copovidone, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, macrogol, polysorbate, silice colloïdale, stéaryl fumarate de sodium et talc.

TEVA-IRBESARTAN est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de 75 mg, 150 mg et 300 mg.

Ne prenez pas **TEVA-IRBESARTAN** si vous :

- êtes allergique à l'irbesartan ou à tout ingrédient non médicamenteux de la préparation;
- avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) 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 professionnel de la santé.
- souffrez de diabète ou d'une maladie rénale et prenez déjà :
 - un médicament contre l'hypertension qui contient de l'aliskirène (comme **RASILEZ^{MD}**);
 - 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 de TEVA-IRBESARTAN pendant la grossesse peut porter atteinte à votre bébé et même entraîner sa mort.
- allaitez. Il est possible que TEVA-IRBESARTAN passe dans le lait maternel.

TEVA-IRBESARTAN ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans).

Avant de prendre TEVA-IRBESARTAN, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier 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;
- présentez une insuffisance cardiaque;
- avez d'une maladie du foie ou des reins;
- êtes diabétique, car TEVA-IRBESARTAN peut entraîner une chute des taux de sucre sanguin.
- souffrez ou avez déjà souffert de psoriasis;
- 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^{MD}, utilisé pour abaisser la tension artérielle. L'association avec TEVA-IRBESARTAN n'est pas recommandée.
- prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'association d'un tel médicament avec TEVA-IRBESARTAN n'est pas recommandée.
- prenez un médicament qui contient du lithium. L'association d'un tel médicament avec TEVA-IRBESARTAN n'est pas recommandée.

Autres mises en garde pertinentes

Avant de subir une chirurgie ou une anesthésie générale (même au cabinet du dentiste), mentionnez au médecin ou au dentiste que vous prenez TEVA-IRBESARTAN, car il existe un risque de chute soudaine de la tension artérielle associé à l'anesthésie générale.

Réactions allergiques : Des réactions allergiques (enflure des tissus sous-cutanés touchant parfois le visage et la gorge, urticaire et réactions allergiques graves) ont été signalées. Si vous avez des symptômes de réaction allergique, cessez de prendre TEVA-IRBESARTAN et obtenez une aide médicale d'urgence.

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 TEVA-IRBESARTAN. Ce médicament peut causer des étourdissements, une sensation de tête légère ou un évanouissement, en particulier après la première dose et chaque fois que la dose augmente.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine parallèle.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec TEVA-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 naproxen et le célécoxib;
- les médicaments hypotenseurs, y compris les diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau), les produits contenant de l'aliskirène (p. ex. RASILEZ^{MD} 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 foies et les troubles de sinus;
- les médicaments utilisés pour abaisser la glycémie, y compris l'insuline et les agents oraux, comme le répaglinide.

Utilisation de TEVA-IRBESARTAN

- Prenez TEVA-IRBESARTAN chaque jour, exactement comme il vous a été prescrit.
- Il est recommandé de le prendre à peu près à la même heure tous les jours.
- TEVA-IRBESARTAN peut être pris avec ou sans aliments.

Dose habituelle chez l'adulte :

Dose initiale recommandée : 150 mg une fois par jour.

Votre professionnel de la santé peut porter la dose à 300 mg une fois par jour, au besoin.

Surdosage

Si une personne dont vous prenez soin ou vous-même pensez avoir pris une trop grande quantité de TEVA-IRBESARTAN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence 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.

Quels sont les effets secondaires possibles de TEVA-IRBESARTAN?

Le traitement par TEVA-IRBESARTAN peut s'accompagner d'autres effets secondaires que ceux qui figurent dans cette liste. Si vous éprouvez un effet secondaire qui ne s'y trouve pas, mentionnez-le à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles comprennent les manifestations suivantes :

- étourdissements
- somnolence, insomnie, fatigue
- éruption cutanée
- diarrhée, vomissements
- céphalées
- douleur au dos ou aux jambes, crampes musculaires
- sensation de tête légère
- bourdonnement d'oreilles

TEVA-IRBESARTAN peut entraîner une anomalie des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera du moment opportun pour effectuer des analyses sanguines, et il en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Élévation des taux de potassium sanguin : Battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire, sensation de malaise général		X	
Increased levels of creatine phosphokinase : blood tests may show raised levels of an enzyme that measures breakdown of muscle (creatin phosphokinase)			X
PEU FRÉQUENT			
Tension artérielle faible : Étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère. Peuvent se produire lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout.	X		
Œdème : Enflure des mains, des chevilles ou des pieds.		X	
Tachycardie : Battements cardiaques rapides.		X	
Liver problems : yellowing of the skin or eyes, dark urine, abdominal pain, nausea, vomiting, loss of appetite		X	
Problèmes hépatiques : Jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Rhabdomyolyse : Douleur musculaire inexplicée, sensibilité ou faiblesse musculaires, urines brun foncé		X	
Réaction allergique et œdème de Quincke : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			X
TRÈS RARE			
Diminution du nombre de plaquettes : Contusions, saignements, fatigue et faiblesse, petites taches punctiformes violettes ou rouges sous la peau		X	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Problèmes cutanés : Psoriasis, sensibilité accrue au soleil		X	
Hypoglycémie : Transpiration, faiblesse, faim, étourdissements, tremblements, maux de tête			X
Anémie (baisse du nombre de globules rouges) : Fatigue, perte d'énergie, pâleur, faiblesse, essoufflement		X	

Si vous éprouvez un symptôme dérangeant ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

Conservation

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

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

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-IRBESARTAN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le patient, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), ou en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :
Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
Courriel : druginfo@tevacanada.com
Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto, Ontario M1B 2K9.

Dernière révision : 17 février 2023