

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX  
PATIENTS

**PrAPO-IRBESARTAN**

Comprimés d'Irbésartan

Comprimés de 75 mg, 150 mg et 300 mg, orale

USP

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

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date d'homologation initiale :  
24 mai 2012

Date de révision :  
13 décembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 279112

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

*Aucune au moment de la plus récente autorisation*

### TABLE DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	9
7.1.1 Femmes enceintes .....	10
7.1.2 Allaitement .....	10
7.1.3 Enfants .....	10
7.1.4 Personnes âgées .....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>11</b>
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	11
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	14
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>15</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	15
9.4 Interactions médicament-médicament .....	15
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>20</b>

10.1 Mode d'action.....	20
10.2 Pharmacodynamie .....	20
10.3 Pharmacocinétique .....	21
<b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>22</b>
<b>PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>23</b>
<b>13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>23</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>23</b>
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	23
14.2 Études de biodisponibilité comparative .....	28
<b>15 MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>28</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>28</b>
<b>17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>35</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENTS.....</b>	<b>36</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

APO-IRBESARTAN (irbésartan) est indiqué pour le traitement de :

- l'hypertension essentielle. APO-IRBESARTAN peut être administré en monothérapie ou en association avec un diurétique thiazidique;
- 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 de créatinine sérique (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

#### 1.1 Enfants

**Pédiatrie (enfants < 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de comprimés d'irbésartan chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour l'emploi de ce médicament dans cette population de patients (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Gériatrie (> 65 ans) :** Dans le cadre d'études cliniques, on n'a observé aucune différence globale en ce qui a trait à l'innocuité ou à l'efficacité entre les patients de plus de 65 ans et les patients plus jeunes (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

APO-IRBESARTAN (irbésartan) est contre-indiqué :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- En association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de 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, Appareil cardiovasculaire](#) et [Fonction rénale](#), et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- En association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) chez les patients présentant une néphropathie diabétique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [Fonction rénale](#), et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Les femmes enceintes (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes](#)).
- Les femmes qui allaitent (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

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

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine (ARA) au cours de la grossesse peut nuire au fœtus, voire entraîner sa mort. En cas de grossesse, on devrait interrompre le plus tôt possible l'administration d'APO-IRBESARTAN (irbésartan) (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, le degré d'élévation de la tension artérielle (TA), les restrictions sodiques et d'autres facteurs cliniques pertinents. Il pourrait également s'avérer nécessaire d'adapter la posologie des autres antihypertenseurs, administrés en même temps qu'APO-IRBESARTAN (irbésartan).

### **4.2 Dose recommandée et modification posologique**

#### **Hypertension essentielle**

La dose initiale recommandée d'APO-IRBESARTAN est de 150 mg, une fois par jour. Chez les patients dont la TA n'est pas adéquatement maîtrisée, on peut augmenter la dose jusqu'à 300 mg par jour.

#### **Hypertension essentielle accompagnée de néphropathie associée au diabète de type 2**

La dose initiale recommandée d'APO-IRBESARTAN est de 150 mg, une fois par jour. Chez les patients dont la TA n'est pas bien maîtrisée, on peut augmenter la dose jusqu'à 300 mg, une fois par jour, ce qui correspond à la dose d'entretien recommandée.

#### **Personnes âgées**

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

#### **Insuffisance rénale**

Aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir [PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

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 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

## 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 APO-IRBESARTAN. Lorsque cela est possible, il faut cesser l'administration de tout diurétique deux ou trois jours avant le début du traitement par APO-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 permet pas cette démarche, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre APO-IRBESARTAN et surveiller la tension artérielle de près. La posologie initiale recommandée d'APO-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 adapter la posologie selon la réponse du patient.

## 4.4 Administration

APO-IRBESARTAN peut être pris avec ou sans nourriture.

## 4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose d'APO-IRBESARTAN, on doit l'aviser d'attendre simplement la prochaine dose et de la prendre à l'heure habituelle, et de ne pas doubler la dose.

## 5 SURDOSAGE

On n'a signalé que peu de cas de surdosage avec l'irbésartan, n'étant associés à aucun symptôme ni 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 et plus. Des expériences menées chez des adultes qui ont été exposés à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant 8 semaines n'ont révélé aucune toxicité.

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

On ne dispose d'aucune donnée précise sur le traitement du surdosage avec le comprimés d'irbésartan. Toutefois, il est recommandé de surveiller le patient de près en assurant le maintien des fonctions vitales et le soulagement des symptômes.

Les mesures suggérées consistent à provoquer les vomissements et/ou à effectuer un lavage gastrique. Le charbon activé peut s'avérer utile dans le traitement du surdosage.

APO-IRBESARTAN en comprimés n'est pas éliminé par hémodialyse.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à, 75 mg 150 mg et 300 mg	Cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, phosphate de calcium dibasique anhydre et stéarate de magnésium.

Les comprimés APO-IRBESARTAN à 75 mg sont blancs, ovales, biconvexes, pelliculés et portent l'inscription « APO » sur un côté et « IRB 75 » sur l'autre.

Les comprimés APO-IRBESARTAN à 150 mg sont blancs, ovales, biconvexes, pelliculés et portent l'inscription « APO » sur un côté et « IRB 150 » sur l'autre.

Les comprimés APO-IRBESARTAN à 300 mg sont blancs, ovales, biconvexes, pelliculés et portent l'inscription « APO » sur un côté et « IRB 300 » sur l'autre.

APO-IRBESARTAN en comprimés à 75 mg, 150 mg et 300 mg est offert en bouteilles de 100 et 500 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 d'irbésartan et, dans certains cas, après la prise de la première dose. L'hypotension surviendra 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 instaurer le traitement sous étroite surveillance médicale en raison du risque de chute de la TA (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Il faudrait tenir compte de considérations semblables chez les patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie vasculaire cérébrale chez qui 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 semblent indiquer que l'administration d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), comme APO-IRBESARTAN, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) en concomitance avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Par conséquent, l'utilisation d'APO-IRBESARTAN en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'utilisation d'APO-IRBESARTAN en association avec des IECA est contre-indiquée chez les patients souffrant de néphropathie diabétique (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

En outre, l'administration d'ARA, y compris APO-IRBESARTAN, en concomitance avec d'autres inhibiteurs du SRA, comme les IECA 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

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

### Sténose valvulaire

En raison de certaines présomptions théoriques, on peut se préoccuper du fait que les patients souffrant d'une sténose aortique pourraient être particulièrement exposés au risque d'une irrigation coronarienne réduite lorsqu'ils sont traités par des vasodilatateurs parce que, dans leur cas, on n'assiste pas à une réduction aussi marquée de la postcharge.

### **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines**

Les effets de l'irbésartan 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 l'irbésartan altère cette capacité. Toutefois, puisque des étourdissements ou de la fatigue peuvent apparaître lors d'un traitement antihypertenseur, il faut en tenir compte au moment de s'adonner à de telles activités.

### **Endocrinologie et métabolisme**



APO-IRBESARTAN peut provoquer une hypoglycémie, particulièrement chez les patients qui reçoivent un traitement antidiabétique. Par conséquent, un ajustement posologique du traitement antidiabétique, comme le repaglinide ou l'insuline, peut être nécessaire (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## 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 de l'artère rénale unilatérale d'un seul rein fonctionnel ou ceux souffrant d'insuffisance cardiaque congestive 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 des cas d'insuffisance rénale aiguë ou de décès. Chez les sujets prédisposés, l'administration concomitante d'un diurétique pourrait accroître le risque de survenue de tels événements.

L'utilisation des ARA, y compris APO-IRBESARTAN, ou d'IECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). (Voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'emploi des ARA, y compris APO-IRBESARTAN, en association avec un IECA 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 APO-IRBESARTAN, une évaluation appropriée de la fonction rénale s'impose.

Dans le cadre de l'étude IDNT, menée chez des patients hypertendus atteints de 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 sérique attribuable à la maladie artérielle rénale chez les patients sous APO-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 d'APO-IRBESARTAN, étant donné que ce médicament peut exacerber les symptômes de la maladie.

### 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

L'administration de médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) à des femmes enceintes est associée à un risque de morbidité et de mortalité chez le fœtus ou le nouveau-né. En cas de grossesse, on doit interrompre le plus tôt possible l'administration d'APO-IRBESARTAN (irbésartan).

L'utilisation d'un ARA pendant la grossesse est contre-indiquée. Les données épidémiologiques sur le risque de tératogénicité suivant l'exposition aux IECA (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. À la lumière des données dont on dispose actuellement quant au risque pendant le traitement avec un ARA, des risques semblables pourraient exister pour cette classe de médicaments. Les patientes qui souhaitent devenir enceintes doivent recevoir un traitement antihypertenseur de rechange dont le profil d'innocuité a été établi durant la grossesse. En cas de grossesse, le traitement par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II doit être interrompu sur-le-champ, et, le cas échéant, un traitement de rechange doit être instauré.

L'utilisation d'ARA au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse est associée à une fœtotoxicité chez l'humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, ossification du crâne, retard de développement) 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 ARA 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 exsanguinotransfusion peut s'avérer nécessaire pour neutraliser l'hypotension et/ou compenser l'insuffisance rénale. Cependant, l'expérience limitée avec ces procédures n'a pas montré de bienfait clinique significatif. L'irbésartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

### 7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si l'irbésartan est excrété dans le lait maternel. Cependant, on a décelé des taux importants du médicament dans le lait des rates allaitantes. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et qu'il existe un risque de nuire au nourrisson allaité, on doit décider s'il faut cesser l'allaitement ou l'administration du médicament en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

### 7.1.3 Enfants

**Pédiatrie (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'irbésartan n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. L'APO-IRBESARTAN est donc contre-indiqué dans cette population de patients.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Gériatrie (> 65 ans)** : Parmi les 4 140 patients hypertendus ayant reçu de l'irbésartan au cours des études cliniques, 793 étaient âgés d'au moins 65 ans. On n'a observé aucune différence globale, liée à l'âge, en ce qui a trait au profil d'effets indésirables; toutefois, on ne peut écarter le risque d'une sensibilité accrue chez certaines personnes âgées.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.2 Effets indésirables observés dans les 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 dans la 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 sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination de ses effets indésirables et l'approximation des taux de ces derniers en situation réelle.

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

Lors d'essais cliniques contrôlés par placebo, on a interrompu le traitement en raison d'un événement indésirable (ÉI) clinique chez 3,3 % des patients traités par l'irbésartan, par rapport à 4,5 % des patients recevant le placebo.

La syncope et l'hypotension, effets indésirables potentiellement graves, ont été signalées, quoique rarement, chez des sujets recevant l'irbésartan lors des essais cliniques contrôlés.

Les ÉI survenus lors des essais cliniques contrôlés par placebo chez au moins 1 % des 2 606 patients hypertendus sont les suivants (voir le [Tableau 1](#)) :

**Tableau 1 - Événements indésirables survenus lors des essais cliniques contrôlés par placebo chez  $\geq 1$  % des 2 606 patients hypertendus**

Appareil ou système/réaction	Comprimés d'Irbésartan n = 1 965 Fréquence (%)	Placebo n = 641 Fréquence (%)
<b>Troubles généraux</b>		
Douleurs abdominales	1,4	2,0
Douleurs thoraciques	1,8	1,7
Œdème	1,5	2,3
Fatigue	4,3	3,7
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Tachycardie	1,2	0,9

<b>Appareil ou système/réaction</b>	<b>Comprimés d'Irbésartan n = 1 965 Fréquence (%)</b>	<b>Placebo n = 641 Fréquence (%)</b>
<b>Réactions dermatologiques</b> Éruption cutanée	1,3	2
<b>Appareil digestif</b> Diarrhée Dyspepsie/brûlures d'estomac Nausées/vomissements	3,1 1,7 2,1	2,2 1,1 2,8
<b>Appareil locomoteur/tissus conjonctifs</b> Douleurs musculosquelettiques	6,6	6,6
<b>Système nerveux</b> Anxiété/nervosité Céphalée Étourdissements	1,1 12,3 4,9	0,9 16,7 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'hypotension ou l'hypotension orthostatique sont des événements indésirables survenus chez 0,4 % des patients traités par l'irbésartan, sans égard à la dose, et chez 0,2 % de ceux ayant reçu le placebo.

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

Organisme entier : fièvre.

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

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

Système endocrinien : goutte, modification de la libido, dysfonctionnement sexuel.

Appareil digestif : constipation, distension abdominale, flatulence, gastroentérite, hépatite.

Hématologique : anémie, lymphocytopénie, thrombopénie.

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

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

Reins et appareil génito-urinaire : miction anormale.

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

Organes des sens : conjonctivite, anomalie de l'ouïe, altération du goût, trouble 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, les effets indésirables attribuables au médicament ont été semblables à ceux notés lors des essais cliniques menés chez 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 la créatinine sérique de 1,0 à 3,0 mg/dL]. Lors de l'étude IDNT, les symptômes orthostatiques sont survenus plus fréquemment dans le groupe traité par l'irbésartan (étourdissements 10,2 %, vertiges orthostatiques 5,4 %, hypotension orthostatique 5,4 %) que dans le groupe recevant le placebo (étourdissements 6,0 %, vertiges orthostatiques 2,7 %, hypotension orthostatique 3,2 %). Les taux d'abandons dus aux symptômes orthostatiques dans le groupe traité par le comprimés d'irbésartan 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**

Au cours des essais cliniques contrôlés portant sur l'hypertension, les différences importantes sur le plan clinique en ce qui a trait aux résultats des épreuves de laboratoire ont rarement été associées à l'administration d'irbésartan.

Créatine kinase : Des élévation significatives du taux plasmatique de créatine kinase ont fréquemment été observées chez des patients traités par l'irbesartan (1,6 %).

Urée sanguine et créatinine sérique : On a observé de légères élévations de l'urée sanguine (U<sub>sa</sub>) ou de la créatinine sérique chez moins de 0,7 % des patients souffrant d'hypertension essentielle traités par l'irbésartan en monothérapie, par rapport à 0,9 % des patients recevant le placebo.

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

**Hyperkaliémie** : Lors des essais cliniques menés chez des patients souffrant d'hypertension, de diabète de type 2 et de néphropathie, les paramètres des analyses de laboratoire ont été semblables à ceux des patients souffrant uniquement d'hypertension, à l'exception de l'hyperkaliémie. Lors d'un essai contrôlé par placebo mené auprès de 590 patients souffrant d'hypertension, de diabète de type 2 et de microalbuminurie et présentant une fonction rénale normale (étude IRMA 2), une hyperkaliémie ( $\geq 5,5$  mEq/L) est survenue chez 29,4 % des patients du groupe recevant l'irbésartan à 300 mg, comparativement à 22 % des patients du groupe recevant le placebo. Le taux d'abandons du traitement en raison d'hyperkaliémie a été de 0,5 % dans le groupe recevant l'irbésartan.

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

**Épreuves de la fonction hépatique** : Lors des essais contrôlés par placebo, on a noté une élévation d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale (LSN) des concentrations d'AST et d'ALT chez 0,1 % et 0,2 %, respectivement, des patients traités par l'irbésartan, et chez 0,3 % et 0,3 %, respectivement, de ceux recevant le placebo. Chez les patients traités par l'irbésartan pendant une durée moyenne de plus d'un an, l'incidence cumulative des élévations d'au moins trois fois la LSN des concentrations d'AST et/ou d'ALT était de 0,4 %.

**Neutropénie** : Une neutropénie ( $< 1\ 000$  cellules/mm<sup>3</sup>) a été observée chez 0,3 % des patients traités par l'irbésartan, comparativement à 0,5 % des patients recevant le placebo.

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

**Oreilles/nez/gorge** : acouphène.

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

**Organisme entier** : asthénie, syncope.

**Hématologie** : thrombopénie (y compris purpura thrombopénique), anémie (des cas de cessation et de reprise du traitement positives ont été signalés après la mise en marché).

**Fonction hépatique/biliaire/pancréatique** : résultats élevés aux épreuves de la fonction hépatique, jaunisse.

**Système immunitaire** : de rares cas de choc anaphylactique, d'œdème de Quincke (enflure du visage, des lèvres ou de la langue) ont été signalés après la mise en marché. Photosensibilité.

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

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

Peau : psoriasis (et exacerbation du psoriasis).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études de cas ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

**Tableau 2 - interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant la kaliémie	ÉCR	D'après les données sur l'utilisation d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA), l'administration d'irbésartan en concomitance avec des agents d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des substituts au sel à base de potassium ou d'autres produits thérapeutiques à action hyperkaliémiante peut entraîner des élévations, parfois importantes, de la concentration sérique de potassium. L'emploi de	

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		telles associations impose une surveillance étroite des concentrations sériques de potassium.	
Antidiabétiques (comme l'insuline et les hypoglycémisants oraux)  (p. ex., repaglinide)	EC	L'irbésartan abaisse la glycémie en raison des effets potentiels sur le métabolisme du glucose.  Peut provoquer une hypoglycémie.  L'irbésartan a le potentiel d'inhiber la protéine OATP1B1. Lors d'une étude clinique, l'administration concomitante d'irbésartan et de repaglinide, à raison de 300 mg d'irbésartan une fois par jour pendant 4 jours puis d'une dose unique de 2 mg de repaglinide, 1 heure après l'administration d'irbésartan (en tenant compte de la différence du T <sub>max</sub> entre les deux médicaments) a augmenté la C <sub>max</sub> et l'ASC du repaglinide (substrat de la protéine OATP1B1) de 1,8 et 1,3 fois, respectivement.	L'hypoglycémie doit être surveillée lorsqu'on doit administrer l'irbésartan en concomitance avec des antidiabétiques oraux ou de l'insuline. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose d'antidiabétique oral ou d'insuline. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de repaglinide lorsque le repaglinide est administré en concomitance avec l'irbésartan (voir <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
Digoxine	EC	Lors de l'administration de 150 mg d'irbésartan, une fois par jour, après l'obtention de l'état d'équilibre, on n'a observé aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre.	



Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Diurétiques	T	Les patients traités par des diurétiques, et particulièrement ceux pour qui le traitement diurétique a été instauré récemment, pourraient présenter à l'occasion une baisse excessive de la tension artérielle après l'amorce du traitement par APO-IRBESARTAN.	On peut réduire le risque d'hypotension symptomatique induite par APO-IRBESARTAN en arrêtant la prise du diurétique avant d'administrer l'irbésartan et/ou en diminuant la dose initiale (voir <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire</a> , et <a href="#">POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> ). On n'a signalé aucune interaction d'importance clinique lors de l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques.
Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène	EC	La double inhibition du système rénine-angiotensine par des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave, et elle n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car un tel traitement a été	Voir <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> et <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire</a> .

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.</p> <p>L'emploi d'APO-IRBESARTAN en association avec un IECA est contre-indiqué chez les patients présentant une néphropathie diabétique et n'est généralement pas recommandé chez les autres patients, car un tel traitement a été associé à une fréquence accrue d'hyperkaliémie, d'hypotension grave et d'insuffisance rénale.</p>	
Lithium	EC	<p>Comme c'est le cas avec les autres médicaments qui éliminent le sodium, la clairance du lithium peut être réduite.</p> <p>Des augmentations de la concentration sérique et de la toxicité du lithium (y compris des cas de décès) ont été signalées à la suite de l'administration concomitante d'irbésartan et de lithium.</p>	<p>Il faut surveiller de près les taux sériques de lithium chez les patients recevant à la fois de l'irbésartan et du lithium (voir <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>).</p>

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2	EC	Chez les patients âgés ou qui présentent une déplétion volumique (dont ceux qui prennent des diurétiques) ou une altération de la fonction rénale, l'administration concomitante d'un AINS, y compris d'un inhibiteur sélectif de la COX-2, et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), dont l'irbésartan, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, notamment une éventuelle insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont habituellement réversibles. L'effet antihypertenseur des ARA, y compris de l'irbésartan, peut être atténué par la prise d'un AINS, y compris d'un inhibiteur sélectif de la COX-2.	On recommande une surveillance périodique de la fonction rénale chez les patients qui prennent l'irbésartan et un AINS en concomitance.
Simvastatine	EC	Lorsque l'irbésartan a été administré dans le cadre d'une étude portant sur l'administration d'une faible dose unique à 12 jeunes hommes en bonne santé, âgés de 19 à 39 ans, les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de simvastatine n'ont pas été altérées par l'administration concomitante de 300 mg d'irbésartan. Les valeurs de la simvastatine ont fortement varié, qu'elle ait été administrée seule ou	

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		en association avec l'irbésartan.	
Warfarine	EC	Lors de l'administration de 300 mg d'irbésartan, une fois par jour, après l'obtention de l'état d'équilibre, on n'a noté aucun effet pharmacodynamique sur le temps de prothrombine chez les sujets dont l'état était stabilisé par la warfarine.	

Légende : C = étude de cas; ÉCR = étude de cohorte rétrospective; EC = essai clinique; T = données théoriques

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

APO-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'irbésartan inhibe les effets de vasoconstriction et de sécrétion d'aldostérone de l'angiotensine II, en bloquant de façon sélective et non compétitive sa liaison aux récepteurs AT<sub>1</sub> qui se trouvent dans de nombreux tissus. L'irbésartan 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'irbésartan n'a essentiellement aucune affinité pour les récepteurs AT<sub>2</sub>.

L'irbésartan n'inhibe pas l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, appelée aussi kininase II, qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et qui décompose la bradykinine. Il ne bloque pas non plus l'effet de la rénine ou d'autres récepteurs hormonaux 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'irbésartan ≤ 300 mg a entraîné une inhibition, proportionnelle à 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 ou de 300 mg d'irbésartan, une inhibition partielle de 40 % ou de 60 %, respectivement, persistait toujours.

**Patients hypertendus :** L'inhibition des récepteurs de l'angiotensine II, suivant l'administration prolongée d'irbésartan, 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'irbésartan. Toutefois, aux doses recommandées, les concentrations sériques de potassium ne sont pas modifiées de façon significative.

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

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

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

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

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption :

L'irbésartan est un agent actif lorsqu'il est administré 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'irbésartan est linéaire sur tout l'intervalle de doses thérapeutiques, et sa demi-vie d'élimination terminale moyenne se situe entre 11 et 15 heures. Après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales d'irbésartan sont atteintes en 1,5 à 2 heures. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans les trois jours.

#### Distribution :

L'irbésartan se fixe aux protéines plasmatiques, surtout à l'albumine et à l' $\alpha$ 1-glycoprotéine acide, à un taux d'environ 96 %.

Le volume de distribution moyen de l'irbésartan 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'irbésartan est métabolisé par glucuroconjugaison et par oxydation, laquelle est principalement assurée par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450. La biotransformation de l'irbésartan par l'isoenzyme CYP3A4 est négligeable. En outre, l'irbésartan n'est pas métabolisé par les isoenzymes suivantes : CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6 et 2E1.

Par suite de l'administration par voie orale ou intraveineuse de l'irbésartan marqué au <sup>14</sup>C, plus de 80 % de la radioactivité plasmatique circulante est attribuable au médicament inchangé. Le principal métabolite circulant (environ 6 %) est le glycuconjugué de l'irbésartan, un dérivé inactif. Les métabolites d'oxydation restants n'augmentent pas de manière notable l'activité pharmacologique de l'agent.

### **Élimination :**

L'irbésartan et ses métabolites sont excrétés par les voies biliaire et rénale. Après une administration par voie orale ou intraveineuse de l'irbésartan 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 particulières et états pathologiques**

- **Gériatrie**

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

- **Insuffisance hépatique**

On n'a pas observé de changement significatif de la pharmacocinétique de l'irbésartan par suite de l'administration répétée de doses orales à des patients souffrant de cirrhose légère ou 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<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.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

APO-IRBESARTAN en comprimés peut être conservé à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

## PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

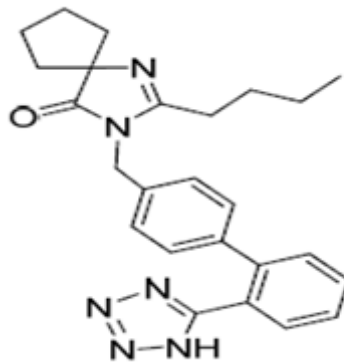
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : irbésartan

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>25</sub> H<sub>28</sub> N<sub>6</sub>O, 428,5 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'irbésartan est une poudre cristalline blanche à blanc cassé. Il s'agit d'un composé non polaire dont le coefficient de partage (octanol/eau) est de 10,1 à un pH de 7,4. L'irbésartan est légèrement soluble dans l'alcool et le dichlorométhane, et pratiquement insoluble dans l'eau.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

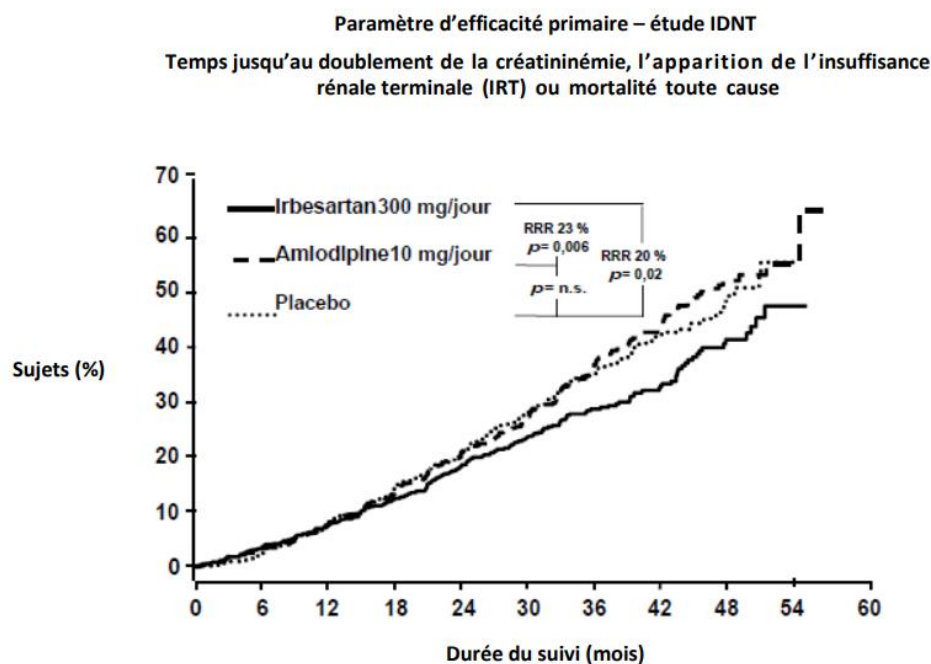
On a mené deux études, IDNT et IRMA 2, afin d'analyser les effets de l'irbésartan chez des patients souffrant d'hypertension et de néphropathie associée au diabète de type 2.

#### ÉTUDE IDNT :

IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) est une étude contrôlée multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, sur la morbidité et la mortalité visant à comparer l'irbésartan à 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 à long terme (moyenne de 2,6 ans) de l'irbésartan sur l'évolution de la néphropathie et la mortalité, toutes causes confondues. De plus, on a

évalué un paramètre d'efficacité secondaire, soit l'effet de l'irbésartan sur le risque d'événements cardiovasculaires d'issues fatale et non fatale. Parmi les critères d'exclusion les plus importants, notons l'âge (< 20 ans) de la survenue du diabète de type 2, la maladie occlusive réno-vasculaire touchant un seul rein (en cas de rein unique) ou les deux reins et l'angine de poitrine instable.

Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir, une fois par jour, l'irbésartan à 75 mg (n = 579), l'amlodipine à 2,5 mg (n = 567) ou le placebo correspondant à l'un ou l'autre médicament (n = 569). La posologie a ensuite été augmentée jusqu'à la dose d'entretien de 300 mg d'irbésartan, de 10 mg d'amlodipine ou, dans le cas du placebo, jusqu'à la dose tolérée par le patient. Des agents antihypertenseurs additionnels ont été ajoutés au besoin, dans les trois groupes thérapeutiques de l'étude (excluant les IECA, d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [ARA] et les inhibiteurs calciques) pour permettre l'atteinte de la tension artérielle cible de 135/85 mmHg ou moins, dans tous les groupes, ou une réduction de 10 mmHg de la tension systolique si la mesure initiale était supérieure à 160 mmHg. Des 579 patients répartis au hasard pour recevoir l'irbésartan, 442 ont mené à terme la phase à double insu. Toutes les analyses ont été menées chez la population de patients en intention de traiter (ITT).



**Tableau 3 - Comparaison des paramètres d'évaluation principaux composés (étude IDNT)**

Événement	Nombre de sujets (%)			Risque relatif		
	Placebo n = 569	Irbesartan n = 579	Amlodipine n = 567	Estimation (réduction en %)	Intervalle de confiance à 95 %	Valeur p
<b>Irbesartan p/r au placebo</b>						



Événement	Nombre de sujets (%)			Risque relatif		
	Placebo n = 569	Irbésartan n = 579	Amlodipine n = 567	Estimation (réduction en %)	Intervalle de confiance à 95 %	Valeur p
Paramètre d'évaluation principal composé*	222 (39,0)	189 (32,6)	-	0,80 (20)	0,66-0,97	0,023
<b>Irbésartan p/r à l'amlodipine</b>						
Paramètre d'évaluation principal composé*	-	189 (32,6)	233 (41,1)	0,77 (23)	0,63-0,93	0,006

\* Première manifestation de l'un des événements suivants : doublement de la créatinine sérique, insuffisance rénale terminale (IRT) ou mortalité toutes causes confondues

L'irbésartan a entraîné une réduction du risque relatif de 20 % (réduction du risque absolu de 6,4 %) du paramètre d'évaluation principal composé (première manifestation de l'un des événements suivants : doublement de la créatinine sérique, insuffisance rénale terminale (IRT) ou mortalité 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 paramètre d'évaluation principal composé, on n'a observé aucun effet sur les décès, toutes causes confondues, ni aucun effet marqué sur le délai avant l'apparition de l'insuffisance rénale terminale. On a toutefois observé une diminution significative du délai de doublement de la créatinine sérique.

L'irbésartan a ralenti l'évolution de la néphropathie chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique et d'une protéinurie manifeste. L'irbésartan 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 semblable dans le groupe recevant l'irbésartan à 300 mg et dans celui recevant l'amlodipine à 10 mg.

Le traitement par l'irbésartan a entraîné une diminution soutenue du risque de doublement des concentrations de créatinine sérique, considéré comme paramètre d'évaluation distinct (33 %), et une réduction du risque absolu de 6,8 %.

Le risque de doublement des concentrations de créatinine sérique ou d'IRT a été diminué de 26 % par rapport au placebo (réduction du risque absolu de 6,2 %), de 34 % par rapport à l'amlodipine (réduction du risque absolu de 10,0 %; réduction du risque cumulé de 30 %, p = 0,0005). L'effet néphroprotecteur de l'irbésartan a semblé être indépendant de la baisse de la tension artérielle générale.

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

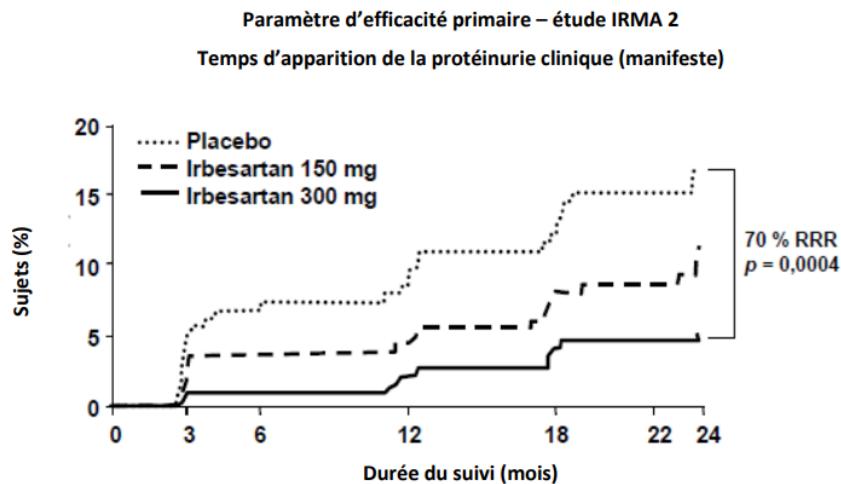
Les données sur l'innocuité tirées de cette étude figurent dans la section [EFFETS INDÉSIRABLES](#).

### Étude IRMA 2 :

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

On a étudié comme paramètre d'évaluation principal les effets à long terme (2 ans) de l'irbésartan sur l'évolution vers une protéinurie clinique (manifeste) (taux d'excrétion urinaire d'albumine [TEUA]  $> 200$  mcg/min [ $> 300$  mg/jour] et augmentation du TEUA d'au moins 30 % par rapport aux valeurs initiales). De plus, on a évalué l'effet de l'irbésartan sur le changement du TEUA pendant la nuit et sur l'altération de la clairance de la créatinine sur 24 heures. Parmi les critères d'exclusion les plus importants, notons l'âge ( $< 20$  ans) de la survenue du diabète de type 2, la maladie occlusive réno-vasculaire touchant un seul rein (en cas de rein unique) ou les deux reins et l'angine de poitrine instable.

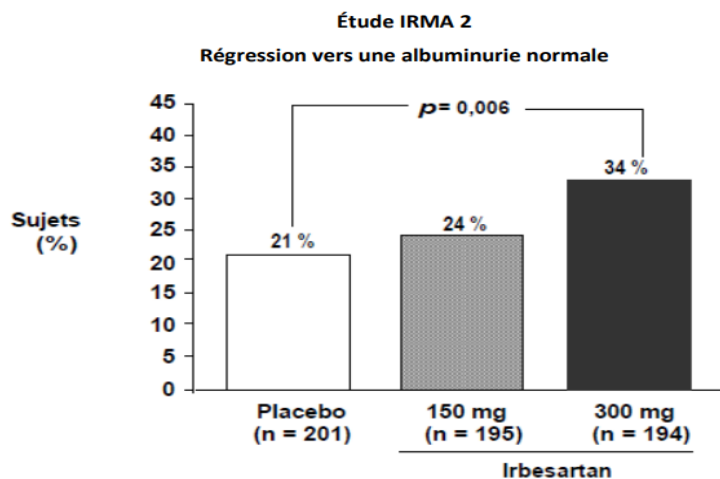
L'irbésartan à 300 mg a entraîné une réduction du risque relatif de 70 % (réduction du risque absolu de 9,8 %) associé à l'apparition d'une protéinurie clinique (manifeste) comparativement au placebo ( $p = 0,0004$ ). La réduction du risque relatif lié à l'apparition d'une protéinurie lors de l'administration de l'irbésartan 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 - Délai d'apparition d'une protéinurie manifeste (irbésartan à 300 mg p/r au placebo) [étude IRMA 2]**

Événement	Nombre de sujets (%)		Risque relatif		
	Placebo n = 201	Irbesartan n = 195	Estimation (réduction en %)	Intervalle de confiance à 95 %	Valeur p
Paramètre d'évaluation principal	30 (14,9)	10 (5,2)	0,295 (70)	0,144 – 0,606	0,000 4

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



Les données sur l'innocuité tirées de cette étude figurent dans la section [EFFETS INDÉSIRABLES](#).

#### 14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, à répartition aléatoire, à double insu, à dose unique et croisée a été menée auprès d'hommes en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 18 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés aux tableaux suivants. La vitesse et le degré d'absorption de l'irbésartan ont été mesurés et comparés après la prise d'une dose unique par voie orale (1 comprimé à 300 mg) d'APO-IRBESARTAN (irbésartan) en comprimés à 300 mg ou d'AVAPRO® (irbésartan) en comprimés à 300 mg.

Résumé des données de l'étude de biodisponibilité comparative				
Irbésartan				
(1 dose de 300 mg)				
Données d'observation/sujets à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> [pg*h/mL]	16 041,3 16 314,9 (20)	16 798,9 17 222,1 (24)	95,5	90,6 – 100,7
ASC <sub>I</sub> [pg*h/mL]	16 304,4 16 567,5 (19)	17 058,0 17 476,3 (24)	95,6	90,6 – 100,8
C <sub>max</sub> (pg/mL)	3 103,4 3 205,7 (25)	3 119,4 3 200,5 (23)	99,5	91,4 – 108,3
T <sub>max</sub> <sup>#</sup> (h)	1,88 (50)	1,68 (47)		
T <sub>1/2</sub> <sup>#</sup> (h)	9,07 (31)	9,35 (31)		
* APO-IRBESARTAN (irbésartan) en comprimés à 300 mg (Apotex inc.)				
† AVAPRO® (irbésartan) en comprimés à 300 mg (sanofi-aventis Canada, Inc.) a été acheté au Canada.				
* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

#### 15 MICROBIOLOGIE

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

#### 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

##### Tableau 5 - Toxicité aiguë

Espèce	Sexe (N)	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Souris	M (5) F (5)	orale	> 2 000
Rat	M (5) F (5)	orale	> 2 000
Souris	M (5) F (5)	i.v.	> 50
Rat	M (5) F (5)	i.v.	> 50
Souris	M (5) F (5)	i.p.	200 – 2 000
Rat	M (5) F (5)	i.p.	200 – 2 000

Après l'administration d'une dose unique, la toxicité a été légère et aucun organe cible n'a été touché. On n'a noté que très peu d'effets toxiques, caractérisés par une piloérection ou la somnolence, lors de l'administration de 2 000 mg/kg par voie orale, de 200 mg/kg par voie intrapéritonéale et de 50 mg/kg par voie intraveineuse. Les études de toxicité aiguë sur l'administration d'irbésartan par voie orale, menées chez des rats et des souris, ont indiqué que les doses létales étaient supérieures à 2 000 mg/kg, correspondant à environ 25 et 50 fois supérieures, respectivement chez les deux espèces, à la dose maximale administrée chez l'humain (300 mg) sur une base de calcul en mg/m<sup>2</sup>.

Tableau 6 - Toxicité subaiguë et chronique

Espèce/souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Effets
<b>TOXICITÉ SUBAIGUË</b>					
Rat	M (10) F (10)	0, 30, 70, 150	orale	4 semaines	C L'irbésartan n'a induit qu'une légère diminution des taux d'hémoglobine (à 150 mg/kg) et une légère élévation de la glycémie ( $\geq 30$ mg/kg) et de l'urémie ( $\geq 70$ mg/kg), des taux de créatinine et de potassium (à 150 mg/kg), ainsi qu'une légère diminution des concentrations et de l'excrétion urinaires du Na <sup>+</sup> et du Cl <sup>-</sup> ( $\geq 30$ mg/kg)
Rat	M (10) F (10)	0, 0,8, 2, 5	i.v.	16 jours	C Très légère élévation des taux plasmatiques de Na <sup>+</sup> et de Cl <sup>-</sup> ( $\geq 0,8$ mg/kg/jour chez les mâles). C Très légère élévation des taux plasmatiques de potassium et des taux d'AST, 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	C Hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, liée à la dose (à partir de 30 mg/kg/jour).
Singe	M (3) F (3)	0, 250, 500 1 000	orale	4 semaines	C À des doses $\geq 250$ mg/kg/jour, des modifications ont été observées au niveau des reins (hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire), du cœur (fibrose myocardique) et des paramètres érythrocytaires (légère anémie). C À 500 mg/kg/jour, on a constaté une augmentation de la numération plaquettaire, une augmentation des taux de fibrinogène et de neutrophiles et, à 1 000 mg/kg/jour, on a également noté une détérioration de l'état de santé.

Espèce/souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Effets
					C 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.
Singe	M (3) F (3)	0, 0,8, 2, 5	i.v.	2 semaines	C L'irbésartan a entraîné une légère hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire chez 2/3 des femelles recevant 5 mg/kg/jour. C Un animal ayant reçu une dose élevée a présenté une 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 les groupes recevant des doses élevées]	0, 10, 30, 90	orale	26 semaines	C Une légère réduction du gain pondéral chez les mâles recevant une dose de 90 mg/kg/jour (de -6 à -8 %). C Certains des changements notés pourraient être d'origine pharmacologique, mais aucun d'entre eux n'a de signification toxicologique claire. C La dose sans effet nocif observé a été établie à 30 mg/kg/jour.

Espèce/souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Effets
	M (5) – F (5) [étude de toxicocinétique]				
<b>TOXICITÉ CHRONIQUE</b>					
Rat	M (20) – F (20) [étude principale] M (10) – F (10) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et les groupes recevant des doses élevées] M (5) – F (5) [étude de toxicocinétique]	0, 0, 250, 500, 1 000	orale	26 semaines	<p>C Légère réduction du gain pondéral, réversible, quelle que soit la dose.</p> <p>C Modifications des paramètres hématologiques et biochimiques du sang démontrant un effet sur les globules rouges et sur la fonction rénale, vraisemblablement associées à l'activité pharmacologique de l'irbésartan et qui est réversible.</p> <p>C 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.</p>
Singe	M (5) – F (5) [étude principale]	0, 10, 30, 90	orale	6 mois	<p>C L'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, liée à la dose chez tous les animaux traités, a été partiellement réversible à la fin du traitement.</p>



Espèce/souche	Sexe (n/dose)	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Effets
	M (3) – F (3) [étude de réversibilité pour les groupes témoins et les groupes recevant des doses élevées]				C On a observé une légère diminution du gain pondéral, liée 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'irbésartan a été bien toléré; on a considéré que la plupart des changements observés étaient dus à l'activité pharmacologique du médicament :</p> <p>C 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.</p> <p>C Hyperplasie et hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire, liées à la dose chez tous les animaux traités, accompagnées de modifications rénales dégénératives à des doses de 500 mg/kg/jour.</p> <p>C Légère diminution du gain pondéral et des paramètres érythrocytaires à des doses <math>\geq 100</math> mg/kg/jour.</p>

### **Toxicité subaiguë et chronique (suite)**

Après l'administration par voie orale de doses répétées pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, la plupart des effets liés au traitement, notés chez toutes les espèces, sont associés à l'activité pharmacologique de l'irbésartan. On peut considérer que le rein est le principal organe cible. L'hyperplasie et l'hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire, qui ont été observées chez toutes les espèces, constituent une conséquence directe de l'interaction avec le système rénine-angiotensine. L'irbésartan a également entraîné une certaine variation des paramètres hématologiques (légère diminution des paramètres érythrocytaires) et biochimiques 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 par 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 altérées, même à des doses orales d'irbésartan 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'implantations embryonnaires ou de fœtus vivants. L'irbésartan n'a pas eu d'effet sur la survie, le développement ou la reproduction des rejetons, sauf pour ce qui est d'une légère diminution du gain pondéral 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'irbésartan (650 mg/kg/jour), on a observé des effets transitoires chez les fœtus, dont une fréquence accrue de la formation de cavernes au niveau du bassinot 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 pondéral (avant le sevrage) chez les rejetons de femelles recevant l'irbésartan à des doses  $\geq 50$  mg/kg/jour. Chez les lapines, des doses d'irbésartan 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 ayant survécu à l'administration de cette dose, 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'irbésartan radiomarqué, 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.

## Cancérogénicité et mutagenèse

On n'a observé aucun signe de cancérogénicité lorsqu'on a administré l'irbésartan, pendant deux ans, à des rats, à des doses de 500 et de 1 000 mg/kg/jour (chez les mâles et les femelles, respectivement) et à des souris, à une dose à 1 000 mg/kg/jour. À ces doses, le degré d'exposition générale 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'irbésartan n'a exercé aucun effet mutagène lors d'une batterie de tests *in vitro* (test d'Ames, épreuve de réparation de l'ADN des hépatocytes de rat, essais sur les mutations génétiques des cellules de mammifères V79). On a obtenu des résultats négatifs lors de plusieurs tests menés avec l'irbésartan sur l'induction des aberrations chromosomiques (*in vitro*, test de typage des lymphocytes humains; *in vivo*, test du micronoyau chez la souris).

## 17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

1. AVAPRO® (irbésartan, comprimés de 75 mg, 150 mg et 300 mg), numéro de contrôle 265391, Monographie de produit, sanofi-aventis Canada, Inc. (22 novembre 2022)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### P<sup>r</sup>APO-IRBESARTAN

#### Comprimés d'Irbésartan

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre **APO-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 ce médicament. Informez votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-IRBESARTAN**.

#### Mises en garde et précautions importantes

**APO-IRBESARTAN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. La prise d'APO-IRBESARTAN pendant la grossesse peut porter atteinte à votre bébé ou même entraîner sa mort. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez APO-IRBESARTAN, arrêtez le traitement par ce médicament et communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible.**

#### Pourquoi APO-IRBESARTAN est-il utilisé?

- APO-IRBESARTAN est utilisé chez les adultes pour abaisser la tension artérielle élevée. Il peut être utilisé seul ou en association avec un diurétique thiazidique (médicament qui favorise l'élimination de l'eau).
- Si vous souffrez d'hypertension artérielle, de diabète de type 2 et de maladie rénale, APO-IRBESARTAN peut aider à protéger votre fonction rénale.

#### Comment APO-IRBESARTAN agit-il?

APO-IRBESARTAN est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Il abaisse la tension artérielle. Ce médicament ne guérit pas votre maladie. Il aide à la maîtriser. Il est donc important de continuer à prendre APO-IRBESARTAN régulièrement, même si vous vous sentez bien.

#### Quels sont les ingrédients d'APO-IRBESARTAN?

Ingrédients médicinaux : Irbésartan.

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, phosphate de calcium dibasique anhydre et stéarate de magnésium.

**APO-IRBESARTAN est offert dans les formes posologiques suivantes :**

Comprimés à 75 mg, 150 mg et 300 mg.

**Ne prenez pas APO-IRBESARTAN si :**

- vous êtes allergique à l'irbésartan ou à tout ingrédient non médicinal de la préparation;
- vous avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) à un ARA 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;
- vous souffrez de diabète ou d'une maladie rénale et prenez déjà :
  - un médicament contre l'hypertension qui contient de l'aliskirène (comme RASILEZ<sup>MD</sup>)
  - ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), Vous pouvez reconnaître les IECA, car le nom de leur ingrédient actif se termine par « -PRIL »
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. La prise d'APO-IRBESARTAN pendant la grossesse peut porter atteinte à votre bébé et même entraîner sa mort;
- vous allaitez. Il est possible qu'APO-IRBESARTAN passe dans le lait maternel.

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

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-IRBESARTAN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tout problème de santé, notamment 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 (IECA);
- présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque;
- avez déjà subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral;
- souffrez d'insuffisance cardiaque;
- souffrez d'une maladie du foie ou d'une maladie des reins;
- souffrez de diabète. APO-IRBESARTAN peut provoquer une hypoglycémie (taux de sucre trop bas);
- 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<sup>MD</sup>, utilisé pour abaisser la tension artérielle. L'association d'un tel médicament avec APO-IRBESARTAN n'est pas recommandée;
- prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). L'association d'un tel médicament avec APO-IRBESARTAN n'est pas recommandée;
- prenez un médicament qui contient du lithium. L'association d'un tel médicament avec APO-IRBESARTAN n'est pas recommandée;

#### **Autres mises en garde à connaître :**

Si vous devez subir une intervention chirurgicale et une anesthésie générale (même au cabinet du dentiste), dites au médecin ou au dentiste que vous prenez APO-IRBESARTAN, car il peut y avoir une chute soudaine de la tension artérielle associée à l'anesthésie générale.

**Réactions allergiques :** Des réactions allergiques (enflure des tissus sous la peau, affectant parfois le visage et la gorge, urticaire et réactions allergiques sévères) ont été signalées. Arrêtez de prendre APO-IRBESARTAN et obtenez une aide médicale immédiate si vous présentez des symptômes d'une réaction allergique.

**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 APO-IRBESARTAN. APO-IRBESARTAN peut causer des étourdissements, une sensation de tête légère ou un évanouissement, surtout après la première dose, et chaque fois que la dose est augmentée.

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

#### **Les médicaments suivants peuvent interagir avec APO-IRBESARTAN :**

- tout agent qui accroît votre taux de potassium, comme les substituts de sel qui contiennent du potassium, les suppléments de potassium ou les diurétiques d'épargne potassique (un médicament spécial qui élimine l'eau);
- le lithium utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour soulager la douleur et l'enflure, par exemple l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib;
- les médicaments hypotenseurs, y compris les diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau), les produits contenant de l'aliskirène (p. ex. RASILEZ<sup>MD</sup>) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);

- certains médicaments ayant tendance à augmenter la tension artérielle, par exemple des préparations en vente libre pour diminuer l'appétit ou pour traiter l'asthme, le rhume, la toux, le rhume des foins et les troubles de sinus;
- les médicaments utilisés pour abaisser les taux de sucre dans le sang, y compris l'insuline et les médicaments oraux, comme le repaglinide.

### **Comment prendre APO-IRBESARTAN :**

- Prenez APO-IRBESARTAN exactement comme prescrit.
- Il est recommandé de prendre votre dose à peu près à la même heure chaque jour.
- Vous pouvez prendre APO-IRBESARTAN avec ou sans nourriture.

### **Dose habituelle chez l'adulte :**

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

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

### **Surdose :**

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

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose pendant la journée, prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

### **Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-IRBESARTAN?**

Les effets secondaires possibles d'APO-IRBESARTAN ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas indiqués dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- étourdissements;
- somnolence, insomnie, fatigue;
- éruption cutanée;
- diarrhée, vomissements;
- céphalée;
- douleur au dos ou aux jambes, crampes musculaires;

- sensation de tête légère;
- bourdonnements dans les oreilles.

APO-IRBESARTAN peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des analyses sanguines et interprétera les résultats.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Élévation du taux de potassium sanguin :</b> battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général.		X	
<b>Élévation du taux de créatine kinase :</b> les analyses sanguines peuvent révéler un taux élevé d'une enzyme qui mesure la dégradation du tissu musculaire (créatine kinase)			X
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Hypotension :</b> étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère. Peut se produire quand vous vous levez après avoir été assis ou couché.	X		
<b>Œdème :</b> enflure des mains, des chevilles ou des pieds.		X	
<b>Tachycardie :</b> battements cardiaques rapides.		X	
<b>Problèmes de foie :</b> 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 des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Troubles rénaux :</b> changement de la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue.		X	
<b>RARE</b>			
<b>Rhabdomyolyse :</b> douleur musculaire inexplicée, sensibilité ou faiblesse musculaire, urines brun foncé.		X	
<b>Réaction allergique et œdème de Quincke :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			X
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Diminution des plaquettes :</b> ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse, petits points violets ou rouges sous la peau.		X	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Problèmes cutanés :</b> psoriasis, sensibilité accrue de la peau au soleil.		X	
<b>Faible taux de sucre dans le sang :</b> transpiration, faiblesse, faim, étourdissements, tremblements, maux de tête.			X
<b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges); fatigue, perte d'énergie, pâleur, faiblesse, essoufflement.		X	

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

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

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

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

#### **Conservation :**

Conservez APO-IRBESARTAN en comprimés à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

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

#### **Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-IRBESARTAN :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 13 décembre 2023

RASILEZ<sup>MD</sup> est une marque de commerce de Novartis AG, Suisse.