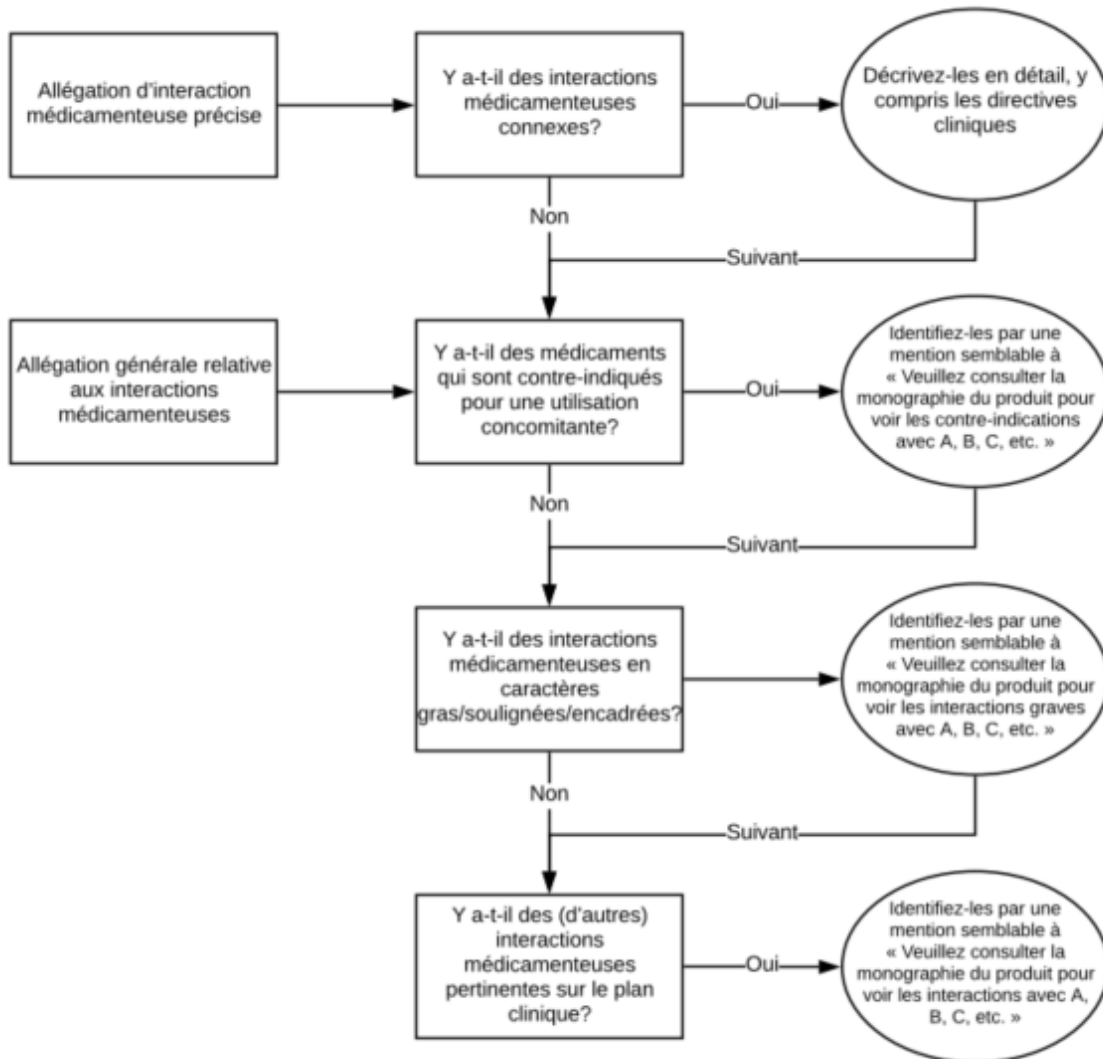


Document d'orientation sur les allégations  
relatives à des interactions médicamenteuses

Décembre 2019

Les allégations non comparatives relatives à des interactions médicamenteuses doivent être équilibrées. Nous offrons l'orientation suivante :



Les renseignements relatifs à l'équilibre doivent être inclus dans le corps du texte.

En ce qui a trait aux présentations d'interactions médicamenteuses comparatives, il faut fournir des renseignements détaillés et complets sur les interactions médicamenteuses pour tous les produits comparés pour que la présentation soit juste et complète.

## Exemples de présentations acceptables fondées sur la monographie simulée d'ARBACE

### Allégation précise relative à la sertraline :

ARBACE n'a pas d'interactions avec la sertraline.

L'administration concomitante d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) avec ARBACE<sup>MC</sup> pourrait entraîner une augmentation des concentrations de ces agents. Un ajustement posologique pourrait être nécessaire pour la plupart des agents de cette classe d'ISRS.

Veillez consulter la monographie du produit pour voir les contre-indications avec les dérivés ergotés (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine), les interactions graves avec la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne ainsi que les interactions avec la colchicine, la lovastatine, la simvastatine, la perphénazine et le pimozide.

### Allégation générale :

Bon profil d'interactions médicament-médicament.

Veillez consulter la monographie du produit pour voir les contre-indications avec les dérivés ergotés (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine), les interactions graves avec la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, ainsi que les interactions avec les ISRS, la trazodone, la colchicine, la lovastatine, la simvastatine, la perphénazine et le pimozide.

## **Monographie simulée d'ARBACE**

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr ARBACE<sup>MC</sup>**  
Comprimés d'arsartan sodique  
25, 50 et 100 mg

Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

ABEE Pharmaceuticals Inc.  
Toronto, Ontario

N° de contrôle : JA1234

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **ARBACE**

Comprimés d'arbsartan sodique  
25, 50 et 100 mg

#### **CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE**

Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

#### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

ARBACE<sup>MC</sup> (arbsartan sodique) s'oppose aux effets de l'angiotensine II en bloquant les récepteurs de type 1 (AT1) de l'angiotensine. L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine. Elle produit une vasoconstriction et stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'arbsartan, et son métabolite actif, bloquent l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II et la libération d'aldostérone régie par cette hormone en inhibant de façon sélective la fixation de l'angiotensine II aux récepteurs AT1 présents dans de nombreux tissus, y compris le muscle lisse vasculaire. Un autre récepteur de l'angiotensine II, le sous-type AT2, a été mis en évidence, mais, selon les connaissances actuelles, ne semble pas intervenir dans l'homéostasie cardiovasculaire. Tant l'arbsartan que son métabolite actif sont dépourvus d'activité agoniste au site du récepteur AT1, et ils possèdent une affinité beaucoup plus grande, environ 1 000 fois, pour le récepteur AT1 que pour le récepteur AT2. Les résultats d'études *in vitro* portant sur la liaison aux récepteurs indiquent que l'arbsartan lui-même exerce un antagonisme compétitif réversible au site du récepteur AT1, alors que le métabolite actif, qui est 5 à 10 fois plus puissant que l'arbsartan, exerce un effet antagoniste non compétitif et réversible au site du récepteur AT1.

#### **Pharmacocinétique**

L'arbsartan est une substance active, administrée par voie orale, qui subit un métabolisme de premier passage important au niveau du système enzymatique du cytochrome P<sub>450</sub>. Il est converti, en partie, en un acide carboxylique, le Z-456, qui est le métabolite actif en majorité responsable de l'antagonisme au niveau du récepteur de l'angiotensine II après l'administration orale de l'arbsartan.

La demi-vie terminale de l'arbsartan est d'environ 2 heures et celle de son métabolite actif se situe entre 6 et 9 heures. La pharmacocinétique de l'arbsartan et celle de son métabolite actif sont linéaires pour des doses orales de l'arbsartan pouvant atteindre 200 mg et demeurent inchangées avec le temps.

Après une administration orale, l'arbsartan est bien absorbé et sa biodisponibilité dans la circulation générale est d'environ 40 %. Environ 20 % d'une dose d'arbsartan

administrée par voie orale est convertie sous forme de métabolite actif bien que, chez environ 4 % des sujets, cette conversion ne se soit pas effectuée de façon efficace. La concentration maximale moyenne de l'arbsartan est atteinte en une heure environ et celle de son métabolite actif, en 5 heures approximativement. Les concentrations plasmatiques maximales de l'arbsartan et de son métabolite actif sont à peu près équivalentes, mais l'aire sous la courbe du métabolite est environ 4 fois plus grande que celle de l'arbsartan.

L'arbsartan et son métabolite actif se lient tous deux fortement aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine; les fractions plasmatiques libres sont de 5 % et 2 %, respectivement. La liaison aux protéines plasmatiques est constante dans l'intervalle des concentrations atteintes avec les doses recommandées. Selon des études menées chez le rat, l'arbsartan ne traverse pratiquement pas, ou pas du tout, la barrière hémato-encéphalique.

Des études in vitro indiquent que les isoenzymes 1C2 et 3A4 du cytochrome P450 participent à la biotransformation de l'arbsartan en ses métabolites.

Le volume de distribution de l'arbsartan est d'environ 45 litres et celui de son métabolite actif, d'environ 18 litres.

La clairance plasmatique totale de l'arbsartan est d'environ 700 mL/min, dont environ 90 mL/min correspondent à la clairance rénale. La clairance plasmatique totale du métabolite actif est d'environ 80 mL/min, dont environ 40 mL/min correspondent à la clairance rénale. L'élimination de l'arbsartan et de ses métabolites se fait en grande partie à la fois par la bile et par l'urine.

### **Pharmacodynamie**

L'arbsartan inhibe l'effet vasopresseur de l'angiotensine II. À une dose de 100 mg, l'inhibition maximale est d'environ 85 %, et l'effet inhibiteur persiste pendant 24 heures à un taux de 25 % à 40 %. La suppression de la rétroaction négative de l'angiotensine II entraîne une hausse de l'activité rénine plasmatique (2 à 3 fois les valeurs de départ) et une hausse consécutive de la concentration plasmatique d'angiotensine II chez les patients hypertendus.

Après l'administration orale d'une dose unique d'arbsartan, la réduction maximale de la tension artérielle est atteinte en 6 heures environ chez les patients hypertendus.

Dans les études cliniques contrôlées, on n'a constaté aucune modification significative de la fréquence cardiaque chez les patients traités par l'arbsartan.

On n'a pas observé d'effet rebond lorsqu'on a interrompu brusquement un traitement par l'arbsartan.

La réponse de la tension artérielle à la suite d'une monothérapie par l'arbsartan est plus faible en moyenne chez les patients hypertendus de race noire que chez les autres patients hypertendus.

### **Essais cliniques**

L'étude BEAN (Effets bénéfiques de l'arbsartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, en présence de diabète noninsulinodépendant (DNID) était une vaste

étude multicentrique, menée à l'échelle internationale, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, auprès de 2 012 patients hypertendus présentant un diabète de type 2 et une protéinurie. Le but de l'étude était de démontrer les effets protecteurs d'ARBACE<sup>MC</sup> sur la fonction rénale indépendamment des bienfaits du médicament sur la maîtrise de la tension artérielle. En vue d'atteindre cet objectif, l'étude avait été conçue de façon à obtenir une maîtrise équivalente de la tension artérielle dans les deux groupes. Les patients présentant une protéinurie et un taux de créatinine sérique compris entre 1,3 et 3,0 mg/dL ont été répartis au hasard et ont reçu soit ARBACE<sup>MC</sup> à la dose de 50 mg, une fois par jour, augmentée en fonction de la réponse de la tension artérielle, soit un placebo, en plus d'un traitement antihypertenseur traditionnel excluant les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes de l'angiotensine II. Les investigateurs ont été informés d'augmenter la dose du médicament à l'étude à 100 mg, une fois par jour, dans les cas appropriés; 72 % des patients ont pris la dose quotidienne de 100 mg pendant la plus grande partie du traitement par le médicament à l'étude. D'autres antihypertenseurs (diurétiques, bloqueurs des canaux calciques, alphabloquants et bêtabloquants ou médicaments à action centrale) pouvaient être ajoutés au traitement dans les deux groupes selon les besoins. Les patients ont été suivis pendant environ 5 ans (moyenne de 4,1 ans). Les principaux critères d'admission de l'étude BEAN étaient les suivants : diabète de type 2 ainsi qu'un rapport albumine : créatinine des premières urines du matin  $\geq 300$  mg/g (ou une protéinurie  $> 500$  mg/24 h).

Les principaux critères d'exclusion de l'étude BEAN comprenaient : le diabète de type 1, des antécédents d'insuffisance cardiaque, des antécédents d'infarctus du myocarde ou un pontage aortocoronarien au cours du dernier mois précédant l'étude, un accident vasculaire cérébral ou une angioplastie coronarienne transluminale percutanée dans les 6 mois précédant l'étude ou un accident ischémique transitoire au cours de l'année précédant l'étude, des antécédents connus ou un diagnostic récent de néphropathie non diabétique comme une glomérulonéphrite chronique ou une polykystose rénale, et un diabète non maîtrisé (HbA1c  $> 12$  %).

Le paramètre principal de l'étude regroupait était le paramètre combiné comprenant une augmentation du simple au double de la concentration de créatinine sérique et une insuffisance rénale au stade terminal (nécessitant le recours à une hémodialyse ou à une transplantation rénale) ou le décès. Les résultats de l'étude ont montré que le traitement par ARBACE<sup>MC</sup> comparativement au placebo a entraîné une réduction de 12 % ( $p = 0,022$ ) du risque que les patients atteignent le paramètre principal combiné. Pour ce qui est des composantes individuelles du paramètre principal, les résultats ont également montré une réduction significative du risque chez les patients traités par ARBACE<sup>MC</sup> comparativement au placebo, soit de 20 % pour l'augmentation du simple au double de la concentration de créatinine sérique ( $p = 0,006$ ) et de 24 % pour l'insuffisance rénale au stade terminal ( $p = 0,002$ ). Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe arbsartan et le groupe placebo (19 % et 18,8 %, respectivement) quant à la mortalité toutes causes.

Les paramètres secondaires de l'étude étaient les suivants : variation de la protéinurie, évolution de la néphropathie et événements regroupés de morbidité et de mortalité



cardiovasculaires (hospitalisation pour insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, revascularisation, accident vasculaire cérébral, hospitalisation pour angor instable ou décès d'origine cardiovasculaire). Pour ce qui est de la variation de la protéinurie, les résultats ont montré une réduction moyenne de 29 % dans le groupe de patients traités par ARBACE® ( $p < 0,001$ ) au cours d'une période moyenne de 4,1 ans. En ce qui concerne l'évolution de la néphropathie, le traitement par ARBACE<sup>MC</sup> a entraîné une réduction de 11 % de la détérioration de la fonction rénale ( $p = 0,01$ ) durant la phase de traitement, calculée d'après la valeur inverse de la créatinine sérique.

Dans cette étude, ARBACE<sup>MC</sup> a été généralement bien toléré, comme en témoigne le taux d'abandon du traitement en raison d'événements indésirables qui est semblable à celui observé avec le placebo. L'étude comportait un paramètre tertiaire, soit l'évaluation de la qualité de vie. Les résultats de cette analyse permettent de supposer qu'il n'y a eu aucune différence entre les deux groupes quant à la qualité de vie.

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

### **Hypertension**

ARBACE<sup>MC</sup> (arbsartan sodique) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle. ARBACE<sup>MC</sup> peut être administré seul ou conjointement avec des diurétiques thiazidiques. Dans les études cliniques contrôlées, une vaste majorité de patients atteints d'hypertension grave ont nécessité un traitement au moyen d'une association médicamenteuse. ARBACE<sup>MC</sup> a été utilisé conjointement avec des bêtabloquants et des bloqueurs des canaux calciques, mais les données sur ce type d'association médicamenteuse sont limitées.

ARBACE<sup>MC</sup> doit normalement être administré aux patients chez lesquels un traitement par un diurétique ou un bêtabloquant n'a pas été efficace ou a été associé à des effets indésirables inacceptables.

ARBACE<sup>MC</sup> peut aussi être essayé comme agent de premier recours pour les patients chez lesquels l'utilisation de diurétiques et/ou de bêtabloquants est contre-indiquée ou chez les patients qui présentent des maladies pour lesquelles l'utilisation de ces médicaments cause souvent des effets indésirables graves.

L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation concomitante avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine n'ont pas été établies.

### **Diabète de type 2 lié à une protéinurie et à une hypertension**

ARBACE<sup>MC</sup> est également indiqué pour ralentir l'évolution de la néphropathie, évaluée par la survenue d'une augmentation du simple au double de la concentration de créatinine sérique et d'une insuffisance rénale au stade terminal, et pour réduire la protéinurie.

## CONTRE-INDICATIONS

ARBACE<sup>MC</sup> (arbsartan sodique) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'un des composants de ce produit.

L'administration concomitante de dérivés ergotés (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine) est contre-indiquée en raison du potentiel d'effets graves et/ou menaçant le pronostic vital tels qu'une intoxication aiguë à l'ergot qui se caractérise par des angiospasmes périphériques et une ischémie des membres et des autres tissus.

## MISES EN GARDE

### Femmes enceintes

Les médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) comportent des risques de morbidité et de mortalité fœtales et néonatales lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes. Le traitement par ARBACE<sup>MC</sup> doit être arrêté dès que possible après un diagnostic de grossesse.

L'utilisation de médicaments qui agissent directement sur le système rénine-angiotensine pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse a été associée à des effets défavorables chez le fœtus et le nouveau-né, y compris une hypotension, une hypoplasie crânienne, une anurie, une insuffisance rénale réversible ou irréversible et même la mort.

Données chez l'animal : Des études chez le rat ont mis en évidence des effets secondaires attribuables à l'arbsartan sodique chez le fœtus et le nouveau-né, par exemple une réduction du poids ainsi que des cas de mortalité et de toxicité rénale. On a décelé des concentrations importantes d'arbsartan et de son métabolite actif dans le lait des rates. D'après les évaluations pharmacocinétiques, ces observations seraient reliées à une exposition au médicament à la fin de la gestation ou au cours de la période d'allaitement.

### Hypotension

Une hypotension symptomatique est parfois survenue après l'administration d'arbsartan, dans certains cas après la première dose. Ce trouble est plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements. Chez ces patients, à cause d'un risque de chute de la tension artérielle, on doit entreprendre le traitement sous étroite surveillance médicale. Ces recommandations s'appliquent également aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de troubles vasculaires cérébraux de nature ischémique, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

## PRÉCAUTIONS

### **Hypersensibilité**

Œdème angioneurotique (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

### **Insuffisance rénale**

Des modifications de la fonction rénale ont été rapportées chez les personnes vulnérables à la suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose de l'artère rénale sur rein unique ou une insuffisance cardiaque grave, le traitement avec des médicaments qui inhibent ce système a été relié à de l'oligurie, à une azotémie évolutive et, quoique rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque. Le traitement par l'arbsartan devrait comprendre une évaluation adéquate de la fonction rénale.

### **Hyperkaliémie**

Dans une étude clinique menée auprès de patients diabétiques (type 2) atteints de protéinurie et d'hypertension, la fréquence d'hyperkaliémie a été plus élevée chez les patients traités par ARBACE<sup>MC</sup> (11 %) que chez les patients recevant le placebo (5,4 %). Toutefois, seul un petit nombre de patients a dû interrompre le traitement en raison d'une hyperkaliémie. Il est recommandé de surveiller étroitement le taux de potassium sérique.

### **Insuffisance hépatique**

Comme les données pharmacocinétiques mettent en relief une élévation significative des concentrations plasmatiques d'arbsartan et de son métabolite actif après l'administration d'ARBACE<sup>MC</sup> (arbsartan sodique) chez les patients atteints de cirrhose hépatique, il est recommandé d'administrer une dose plus faible aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou présentant des antécédents de cette maladie.

### **Femmes qui allaitent**

On ne sait pas si l'arbsartan et son métabolite actif sont excrétés dans le lait maternel humain, mais des concentrations élevées de ces deux composants ont été retrouvées dans le lait maternel de rates en lactation. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et qu'il peut y avoir un risque pour le nourrisson, il faut cesser soit l'allaitement, soit la prise du médicament, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

### **Enfants**

L'innocuité et l'efficacité du traitement n'ont pas été établies.

### **Patients âgés**

Aucune différence quant à l'innocuité de l'arbsartan n'a été mise en évidence entre les patients âgés et les patients plus jeunes; on recommande toutefois d'user de prudence en prescrivant le médicament aux patients âgés en raison de la plus grande vulnérabilité de cette population aux effets des médicaments.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicamenteuses graves**

L'administration concomitante de carbamazépine, de phénobarbital, de phénytoïne avec ARBACE<sup>MC</sup> pourrait se traduire par une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, laquelle est associée au potentiel de réactions graves. Il faut envisager l'administration d'anticonvulsivants de remplacement.

### **Antidépresseurs**

Les concentrations de sertraline ne sont pas modifiées à la suite de l'administration concomitante de cet agent avec ARBACE<sup>MC</sup>. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire au moment de l'administration concomitante des deux agents.

L'administration concomitante d'autres inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) avec ARBACE<sup>MC</sup> pourrait entraîner une augmentation des concentrations de ces agents. Un ajustement posologique pourrait être nécessaire pour la plupart des agents de cette classe d'ISRS.

L'administration concomitante de trazodone avec ARBACE<sup>MC</sup> pourrait entraîner une augmentation des concentrations de cet agent. Il faut envisager une diminution de la dose de trazodone lorsque cet agent est administré avec ARBACE<sup>MC</sup>.

### **Antigoutteux**

L'administration concomitante de colchicine avec ARBACE<sup>MC</sup> pourrait entraîner une augmentation des concentrations de cet agent. Il faut faire preuve de prudence au moment de l'administration concomitante de cet agent avec ARBACE<sup>MC</sup>.

### **Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase**

L'administration concomitante de lovastatine et de simvastatine avec ARBACE<sup>MC</sup> pourrait entraîner une augmentation des concentrations de ces agents. Une surveillance clinique est recommandée lorsque ces agents sont administrés en concomitance.

### **Neuroleptiques**

L'administration concomitante de neuroleptiques (perphénazine, pimozide) avec ARBACE<sup>MC</sup> pourrait entraîner une augmentation des concentrations de ces agents. Une

surveillance clinique est recommandée et une diminution de leur posologie pourrait être nécessaire lorsque ces agents sont administrés en concomitance avec ARBACE<sup>MC</sup>.

### RÉACTIONS INDÉSIRABLES

L'innocuité d'ARBACE<sup>MC</sup> (arbsartan sodique) a été évaluée chez plus de 5 000 patients présentant une hypertension essentielle. De ces patients, 3 085 ont été traités par l'arbsartan en monothérapie dans des études cliniques contrôlées. Dans des études cliniques menées au su, plus de 2 400 patients ont été traités par l'arbsartan pendant plus de six mois et plus de 1 200 patients ont été traités pendant plus de un an. Dans les études cliniques contrôlées, 3,8 % des patients traités par ARBACE<sup>MC</sup> et 4 % des sujets qui ont reçu le placebo ont dû cesser le traitement en raison d'effets indésirables sur le plan clinique.

Les effets indésirables suivants, susceptibles d'entraîner de graves conséquences, ont rarement été rapportés avec l'arbsartan dans les études cliniques contrôlées : syncope et hypotension.

Dans les études cliniques contrôlées menées à double insu, les effets indésirables qui sont survenus chez  $\geq 1$  % des patients traités par ARBACE<sup>MC</sup>, indépendamment de la relation avec le médicament, ont été les suivants :

	ARBACE <sup>MC</sup> (n = 3 285)	Placebo (n = 1 202)
<b>Organisme entier</b>		
Asthénie/fatigue	3,8	3,9
Œdème/enflure	1,7	1,9
Douleur abdominale	1,7	1,7
Douleur thoracique	1,1	2,6
<b>Système cardiovasculaire</b>		
Palpitations	1	0,4
Tachycardie	1	1,7
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	1,9	1,9
Dyspepsie	1,1	1,5
Nausées	1,8	2,8
<b>Appareil locomoteur</b>		
Douleur dorsale	1,6	1,1
Crampes musculaires	1	1,1
<b>Système nerveux/troubles psychiatriques</b>		
Étourdissements	4,1	2,4
Céphalées	14,1	17,2
Insomnie	1,1	0,7
<b>Appareil respiratoire</b>		
Toux	3,1	2,6

Congestion nasale	1,3	1,1
Pharyngite	1,5	2,6
Troubles des sinus	1	1,3
Infection des voies respiratoires supérieures	6,5	5,6

Dans ces études cliniques contrôlées sur l'hypertension essentielle, les étourdissements ont constitué le seul effet indésirable attribuable au médicament noté dans plus de 1 % des cas qui a été rapporté à une fréquence plus grande chez les patients traités par l'arbsartan (2,4 %) que chez les patients ayant reçu un placebo (1,3 %).

Dans les études cliniques contrôlées sur l'hypertension essentielle menées à double insu, les effets indésirables survenus avec ARBACE<sup>MC</sup> à une fréquence inférieure à 1 % indépendamment de la relation avec le médicament ont été les suivants : troubles orthostatiques, somnolence, vertiges, épistaxis, acouphène, constipation, malaises et éruptions cutanées.

Dans une étude clinique contrôlée menée auprès de patients diabétiques (type 2) atteints de protéinurie et d'hypertension, ARBACE<sup>MC</sup> a été généralement bien toléré. Les effets indésirables reliés au médicament les plus fréquemment signalés ont été les suivants : asthénie/fatigue, étourdissements, hypotension et hyperkaliémie (voir PRÉCAUTIONS, Hyperkaliémie).

#### **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

D'autres effets indésirables ont été rapportés rarement au cours d'études au su ou après la commercialisation du produit chez des patients atteints d'hypertension essentielle, indépendamment de la relation avec le médicament, y compris : anémie, hépatite, résultats anormaux des tests de la fonction hépatique, toux d'origine médicamenteuse, asthénie, diarrhée, migraine, myalgie, prurit, troubles du goût et urticaire.

Des réactions anaphylactiques et un œdème angioneurotique (y compris un gonflement du larynx et de la glotte causant une obstruction des voies aériennes ou un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et du pharynx, exigeant dans certains cas de recourir à une intubation ou à une trachéotomie) ont été rarement rapportés chez les patients traités par l'arbsartan. Certains de ces patients avaient déjà présenté un œdème angioneurotique avec des inhibiteurs de l'ECA. Des cas de vascularite, y compris un purpura de Schönlein-Henoch, ont rarement été rapportés.

#### **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

Dans les études cliniques contrôlées portant sur l'hypertension essentielle, des anomalies importantes sur le plan clinique concernant les paramètres physiologiques courants ont rarement été associées à l'administration d'ARBACE<sup>MC</sup>.

**Tests de la fonction hépatique :** Dans des études cliniques à double insu menées auprès de patients hypertendus, on a constaté des élévations de l'ASAT et de l'ALAT chez 1,1 %

et 1,9 %, respectivement, des patients traités par l'arbsartan en monothérapie et chez 0,8 % et 1,3 %, respectivement, des patients ayant reçu un placebo. Par ailleurs, avec des élévations de l'ASAT et de l'ALAT  $\geq 2$  fois la limite supérieure de la normale, la fréquence s'est révélée semblable à celle observée avec le placebo.

**Hyperkaliémie :** Dans des études cliniques contrôlées sur l'hypertension essentielle, une hyperkaliémie (taux de potassium sérique  $> 5,5$  mEq/L) a été observée chez 1,5 % des patients traités par ARBACE<sup>MC</sup>.

Dans une étude clinique menée auprès de patients diabétiques (type 2) atteints de protéinurie et d'hypertension, 9,9 % des patients traités par ARBACE<sup>MC</sup> et 3,4 % des patients ayant reçu le placebo ont présenté une hyperkaliémie (voir PRÉCAUTIONS, Hyperkaliémie).

**Créatinine, azote uréique sanguin (BUN) :** On a observé une faible augmentation des taux d'azote uréique sanguin ou de créatinine sérique chez moins de 0,1 % des patients atteints d'hypertension essentielle et traités par ARBACE<sup>MC</sup> seul. Aucun patient n'a dû interrompre la monothérapie par ARBACE<sup>MC</sup> en raison d'une élévation des taux d'azote uréique sanguin ou de créatinine sérique.

**Hémoglobine et hématoците :** On a noté fréquemment une faible diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (baisse moyenne d'environ 0,11 g/100 mL et de 0,09 vol/100 mL, respectivement) chez des patients traités par ARBACE<sup>MC</sup> seul, bien qu'elle ait eu rarement une importance clinique. Dans les études cliniques contrôlées, aucun patient n'a dû interrompre le traitement en raison d'une anémie. L'interruption du traitement par l'arbsartan à cause d'une anémie a été rapportée après la commercialisation du produit. Dans les études cliniques, les effets indésirables suivants se sont manifestés à une fréquence  $< 1$  %, indépendamment de la relation avec le médicament : thrombopénie, éosinophilie.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

On ne possède que peu de données sur ARBACE<sup>MC</sup> (arbsartan sodique) relativement à un surdosage chez l'humain. Les manifestations les plus probables de surdosage seraient l'hypotension ou la tachycardie, voire ces deux troubles à la fois. Dans les cas d'hypotension symptomatique, il faut instaurer un traitement d'appoint. Ni l'arbsartan ni le métabolite actif ne peuvent être éliminés par hémodialyse.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

ARBACE<sup>MC</sup> (arbsartan sodique) peut être pris avec ou sans aliments mais de préférence toujours dans les mêmes conditions par rapport à la prise d'aliments, à peu près à la même heure tous les jours.

## **Hypertension**

La posologie d'ARBACE® doit être ajustée en fonction des besoins de chaque patient. Avant d'amorcer le traitement, il faut tenir compte du traitement antihypertensif antérieur, du degré d'hypertension, de la restriction sodée et d'autres facteurs pertinents sur le plan clinique. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie des autres antihypertenseurs administrés conjointement avec ARBACE<sup>MC</sup>.

## **Monothérapie**

La dose initiale habituelle d'ARBACE<sup>MC</sup> est de 50 mg, une fois par jour. La posologie devrait être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle. L'effet antihypertensif maximal est atteint 3 à 6 semaines après le début du traitement. La posologie habituelle d'ARBACE<sup>MC</sup> varie de 50 à 100 mg par jour, administrés en une seule dose. La dose monoquotidienne maximale ne devrait pas dépasser 100 mg, car on n'obtient aucun effet antihypertensif additionnel avec des doses plus élevées. L'effet antihypertensif se maintient chez la plupart des patients traités par ARBACE<sup>MC</sup> à raison d'une dose de 50 mg, une fois par jour. Chez certains patients qui reçoivent une dose par jour, l'effet antihypertensif peut diminuer vers la fin de la période entre les doses. Cette diminution peut être évaluée en mesurant la tension artérielle avant l'administration du médicament pour vérifier si des chiffres tensionnels satisfaisants se maintiennent durant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, il faut envisager soit de diviser la dose monoquotidienne en deux doses, soit d'augmenter la dose. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée de façon adéquate avec ARBACE<sup>MC</sup> seul, on peut ajouter un diurétique (autre qu'un diurétique d'épargne potassique). Chez les patients qui présentent une hypovolémie, il est recommandé d'utiliser une dose de départ de 25 mg, une fois par jour.

## **Traitement diurétique concomitant**

Chez les patients qui reçoivent des diurétiques, le traitement par ARBACE<sup>MC</sup> devrait être amorcé avec prudence, car ces patients peuvent présenter une hypovolémie et, par conséquent, être plus susceptibles de souffrir d'hypotension après l'administration de la dose initiale d'un antihypertenseur administré simultanément. La prise du diurétique devrait, si cela est possible, être interrompue deux ou trois jours avant d'entreprendre un traitement par ARBACE<sup>MC</sup> afin de réduire les risques d'hypotension. Si l'état du patient ne permet pas d'interrompre le traitement diurétique, on doit alors administrer ARBACE<sup>MC</sup> avec prudence et surveiller de près la tension artérielle. Il faudra ensuite ajuster la posologie en fonction de la réponse du patient.

## **Diabète de type 2 lié à une protéinurie et à une hypertension**

La dose initiale habituelle est de 50 mg, une fois par jour. Cette dose peut être augmentée à 100 mg, une fois par jour, en fonction de la réponse de la tension artérielle. ARBACE<sup>MC</sup> peut être administré conjointement avec d'autres antihypertenseurs (diurétiques, bloqueurs des canaux calciques, alphabloquants, bêtabloquants ou médicaments à action centrale) de même qu'avec de l'insuline ou



d'autres hypoglycémisants courants (sulfonylurées, glitazones et inhibiteurs de l'alpha-glucosidase).

### **Posologie chez le patient âgé**

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire chez la plupart des patients âgés. Il est cependant recommandé de surveiller adéquatement ces patients.

### **Insuffisance rénale**

En général, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie initiale chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, y compris ceux qui sont soumis à une hémodialyse. Il est cependant recommandé de surveiller adéquatement ces patients.

### **Insuffisance hépatique**

Une dose initiale de 25 mg devrait être envisagée chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou des antécédents d'insuffisance hépatique (voir PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique – Insuffisance hépatique et PHARMACOLOGIE).

## **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

### **SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE**

**Nom propre :** arbsartan sodique

**Nom chimique :** sel monosodique de 2-butyl-4-chloro-1-1-imidazole-5-méthanol

**Formule moléculaire :** C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NANO<sub>2</sub>

**Masse moléculaire :** 801,3

**Formule développée :**

**Description :** l'arbsartan sodique est une poudre cristalline fluide, blanche ou blanc cassé. Il est très soluble dans l'eau, soluble dans les alcools et légèrement soluble dans les solvants organiques courants comme l'acétonitrile et le méthyléthylcétone.

## **COMPOSITION**

ARBACE<sup>MC</sup> est fourni sous forme de comprimés pelliculés contenant 25 mg, 50 mg ou 100 mg de l'ingrédient actif, l'arbsartan sodique. Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl méthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, les colorants (DC jaune no 2 et dioxyde de titane). Les comprimés d'ARBACE<sup>MC</sup> à 25 mg, 50 mg et 100 mg renferment respectivement les quantités suivantes de sodium : 2,12 mg (< 1 mmol), 4,24 mg (< 1 mmol) et 8,48 mg (< 1 mmol).

### **RECOMMANDATIONS POUR LA STABILITÉ ET L'ENTREPOSAGE**

Conserver à la température ambiante (entre 15°C et 30°C). Protéger de la lumière.

## **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

ARBACE<sup>MC</sup> à 25 mg est présenté sous forme de comprimés pelliculés de couleur vert pâle de forme ovale, non sécables. Disponible en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

ARBACE<sup>MC</sup> à 50 mg est présenté sous forme de comprimés pelliculés de couleur verte de forme ovale, non sécables. Disponible en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

ARBACE<sup>MC</sup> à 100 mg est présenté sous forme de comprimés pelliculés de couleur vert foncé de forme ovale, non sécables. Disponible en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

## **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

### **ARBACE<sup>MC</sup> en comprimés**

Veuillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre votre médicament, même si vous venez de renouveler votre ordonnance. Certains renseignements du dépliant précédent peuvent avoir changé.

**N'oubliez pas que votre médecin a prescrit ce médicament exclusivement pour vous. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.**

### **Qu'est-ce qu'ARBACE<sup>MC</sup>?**

ARBACE<sup>MC</sup> (arbsartan sodique) est un comprimé pelliculé de couleur verte de forme ovale, qui contient comme ingrédient principal 25, 50 ou 100 mg d'arbsartan sodique. De plus, ARBACE<sup>MC</sup> contient les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl méthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, les colorants (DC jaune no 2 et dioxyde de titane). Les comprimés d'ARBACE<sup>MC</sup> à 25 mg, 50 mg et 100 mg renferment respectivement les quantités suivantes de sodium : 2,12 mg (< 1 mmol), 4,24 mg (< 1 mmol) et 8,48 mg (< 1 mmol). Même si ARBACE<sup>MC</sup> en comprimés contient du potassium, cette quantité est trop faible pour remplacer les suppléments de potassium. Si votre médecin vous a prescrit des suppléments de potassium, continuez à suivre ses conseils.

ARBACE<sup>MC</sup> fait partie de la classe des médicaments appelés antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Il a pour effet d'abaisser la tension artérielle. ARBACE<sup>MC</sup> offre aussi une protection rénale en retardant l'aggravation de la maladie rénale chez les patients atteints d'un diabète de type 2 présentant une protéinurie (présence de protéines dans l'urine) et une pression artérielle élevée. Il est possible de mesurer la maladie rénale en testant la présence de protéines dans l'urine.

### **Pourquoi mon médecin a-t-il prescrit ARBACE<sup>MC</sup>?**

Votre médecin vous a prescrit ARBACE<sup>MC</sup> parce que vous êtes atteint d'hypertension ou pression artérielle élevée. Il est aussi possible que votre médecin vous ait prescrit ARBACE<sup>MC</sup> parce que vous avez une pression artérielle élevée et êtes atteint de diabète de type 2 avec présence de protéines dans l'urine. Chez les diabétiques de type 2 qui ont des protéines dans les urines et une hypertension, on a démontré qu'ARBACE<sup>MC</sup> peut ralentir l'aggravation de la maladie rénale.

- **Qu'est-ce que la pression artérielle?**

On appelle pression artérielle la force avec laquelle le sang est pompé par le cœur vers toutes les parties du corps. Votre pression artérielle varie durant la journée selon vos activités, le stress et l'excitation. La pression artérielle se mesure avec deux valeurs, par exemple 120/80. Le numéro supérieur mesure la force pendant que votre cœur pompe. Le numéro inférieur mesure la force au repos, entre deux battements cardiaques.

- **Qu'est-ce qu'une pression artérielle élevée (ou hypertension)?**

Vous avez une pression artérielle élevée ou une hypertension si votre pression artérielle reste élevée même lorsque vous êtes calme et détendu.

- **Comment puis-je savoir si j'ai une pression artérielle élevée?**

Une pression artérielle élevée ne s'accompagne habituellement d'aucuns symptômes. Le seul moyen de savoir que vous êtes atteint d'hypertension est de connaître votre pression artérielle. C'est pourquoi vous devez faire vérifier régulièrement votre pression artérielle.

- **Pourquoi faut-il traiter une pression artérielle élevée?**

Non traitée, une pression artérielle élevée peut causer des dommages aux organes vitaux tels que le cœur et les reins.

Vous pouvez vous sentir bien et ne pas présenter de symptômes, cependant, au bout du compte, l'hypertension peut entraîner des accidents vasculaires cérébraux, des crises cardiaques, de l'insuffisance cardiaque, de l'insuffisance rénale ou la cécité.

- **Comment faut-il traiter une pression artérielle élevée?**

Après un diagnostic d'hypertension artérielle, il est possible que l'on vous recommande certains traitements non médicamenteux. Votre médecin pourrait recommander des modifications de votre mode de vie. Votre médecin pourrait décider que vous avez également besoin d'un médicament pour maîtriser votre pression artérielle. ARBACE<sup>MC</sup> ne guérit pas l'hypertension mais il permet de la maîtriser.

Votre médecin peut vous dire quelle devrait être votre pression artérielle cible.

Souvenez-vous de cette valeur et suivez les conseils de votre médecin pour atteindre cette cible.

- **Comment ARBACE<sup>MC</sup> traite-t-il la pression artérielle élevée?**

ARBACE<sup>MC</sup> abaisse la pression artérielle en bloquant spécifiquement une substance naturelle, l'angiotensine II. La fonction normale de l'angiotensine II est de resserrer les vaisseaux sanguins. Le traitement par ARBACE<sup>MC</sup> permet de détendre ces vaisseaux. Vous ne sentirez pas de différence pendant votre traitement par ARBACE<sup>MC</sup>; toutefois, en mesurant votre pression artérielle, votre médecin pourra vous dire si le médicament agit.

- **Qu'est-ce que le diabète de Type 2?**

Chez les patients atteints de diabète de type 2, les cellules de l'organisme ne réagissent pas aux effets de l'insuline ou produisent trop peu d'insuline. Dans chacun des cas, le glucose (sucre) ne peut pas entrer dans les cellules de l'organisme et fournir de l'énergie. Cela entraîne une accumulation de sucre dans le sang, appelée hyperglycémie (concentration sanguine de sucre élevée).

- **Pourquoi faut-il traiter les patients atteints de diabète de type 2 qui ont des protéines dans les urines?**

La détérioration qui caractérise la maladie rénale associée au diabète se produit dans les unités de filtration du sang du rein. La capacité du rein de filtrer le sang est diminuée et les protéines du sang sont perdues dans l'urine. On peut mesurer la maladie rénale en vérifiant la présence de protéines dans l'urine. À mesure que la maladie progresse, les reins perdent leur capacité d'éliminer les déchets du sang, tels la créatinine et l'urée. On mesure l'évolution de la maladie en analysant ces déchets dans le sang. On a démontré qu'ARBACE<sup>MC</sup> ralentit l'aggravation de la maladie rénale et diminue le besoin de dialyse ou de greffe rénale chez les diabétiques de type 2 ayant des protéines dans l'urine.

**Que dois-je savoir avant de prendre ARBACE<sup>MC</sup>?**

- **Qui ne doit pas prendre ARBACE<sup>MC</sup>?**

Ne prenez pas ARBACE<sup>MC</sup> si vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients.

- **Emploi pendant la grossesse et l'allaitement**

Il n'est pas recommandé de prendre ARBACE<sup>MC</sup> si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si vous êtes enceinte ou devenez enceinte pendant que vous prenez ARBACE<sup>MC</sup>, parlez-en dès que possible avec votre médecin.

- **Que dois-je dire à mon médecin ou à mon pharmacien avant de prendre ARBACE<sup>MC</sup>?**

Veillez dire à tout médecin que vous consultez ou à votre pharmacien :

- tout problème médical que vous avez ou avez eu;
- quelles sont vos allergies;
- si vous prenez des suppléments de potassium, des diurétiques d'épargne potassique ou des substituts de sel qui contiennent du potassium. Dites à votre médecin si vous avez souffert récemment de vomissements abondants ou de diarrhée excessive. Il est particulièrement important de dire à tout médecin que vous consultez si vous avez une maladie hépatique ou rénale.

- **Emploi chez les enfants**

ARBACE<sup>MC</sup> ne doit pas être administré à des enfants.

- **Emploi chez les personnes âgées**

ARBACE<sup>MC</sup> agit tout aussi bien et est tout aussi bien toléré par la plupart des patients âgés et jeunes.

- **Puis-je prendre ARBACE<sup>MC</sup> avec d'autres médicaments?**

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, il est possible de présenter des interactions avec d'autres médicaments. Par conséquent, ne prenez aucun autre médicament à moins d'en avoir discuté avec votre médecin ou votre pharmacien. Certains médicaments ont tendance à augmenter la pression artérielle, par exemple certaines, mais pas toutes, les préparations sans ordonnance pour le contrôle de l'appétit, l'asthme, le rhume, la toux, le rhume des foies et les problèmes de sinus.

- **Puis-je conduire une voiture ou faire fonctionner une machine pendant que je prends ARBACE<sup>MC</sup>?**

Presque tous les patients le peuvent, mais vous ne devez pas exécuter des tâches qui exigent une attention particulière (par exemple conduire une voiture ou faire

fonctionner une machine dangereuse) tant que vous ne saurez pas comment vous réagissez à votre médicament.

**Comment dois-je prendre ARBACE<sup>MC</sup>?**

Prenez ARBACE<sup>MC</sup> tous les jours exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Il est important de continuer à prendre ARBACE<sup>MC</sup> pendant aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit afin de maintenir une maîtrise en douceur de votre pression artérielle.

**ARBACE<sup>MC</sup> peut être pris avec ou sans aliments, mais il doit toujours être pris de la même façon en ce qui a trait à la prise d'aliments, à environ la même heure tous les jours.**

**Que dois-je faire si j'oublie une dose?**

Essayez de prendre ARBACE<sup>MC</sup> chaque jour comme il vous a été prescrit. Si toutefois vous oubliez une dose, ne prenez pas une dose supplémentaire. Reprenez simplement votre horaire habituel.

**Que dois-je faire en cas de surdosage?**

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre médecin pour recevoir une attention médicale rapidement.

**Quels effets indésirables ARBACE<sup>MC</sup> peut-il avoir?**

Tout médicament peut avoir des effets imprévus ou indésirables, appelés effets secondaires. Certains patients peuvent présenter des étourdissements, de la fatigue, une sensation de tête légère ou une éruption cutanée, y compris de l'urticaire. Parlez-en sans tarder à votre médecin ou à votre pharmacien ainsi que de tout autre symptôme inhabituel.

Certains patients, particulièrement les diabétiques de type 2 ayant des protéines dans les urines, peuvent également présenter une augmentation des concentrations sanguines de potassium.

Si vous présentez une réaction allergique qui se manifeste par une enflure du visage, des lèvres, de la gorge et/ou de la langue, ce qui pourrait entraîner de la difficulté à respirer ou à avaler, arrêtez de prendre ARBACE<sup>MC</sup> et communiquez immédiatement avec votre médecin.

**Comment puis-je en apprendre davantage au sujet d'ARBACE<sup>MC</sup> et de ma maladie?**

Vous pouvez obtenir de plus amples renseignements auprès de votre médecin ou de votre pharmacien, lesquels possèdent des renseignements plus détaillés au sujet de l'hypertension artérielle, de la maladie rénale et d'ARBACE<sup>MC</sup>.

**Comment dois-je conserver ARBACE<sup>MC</sup>?**

Conserver ARBACE<sup>MC</sup> à la température ambiante (15°C - 30°C). Protéger de la lumière.

**Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants.**