

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr EDARBI^{MD}

azilsartan médoxomil (sous forme de potassium)

Comprimés à 40 mg et à 80 mg

Antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II

Valeant Canada S.E.C.
2150 boulevard St-Elzéar, ouest
Laval, Québec H7L 4A8
Canada

Date de rédaction :
Le 19 mai 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 192946

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	15
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	19
CONSIGNES DE MANIPULATION PARTICULIÈRES	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	23
TOXICOLOGIE.....	24
RÉFÉRENCES.....	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	28

PrEDARBI^{MD}
azilsartan médoxomil (sous forme de potassium)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicamenteux
Orale	Comprimés 40 mg, 80 mg	Croscarmellose sodique, acide fumarique, hydroxypropylcellulose, mannitol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et hydroxyde de sodium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

EDARBI^{MD} (azilsartan médoxomil) est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.

EDARBI^{MD} peut être utilisé en monothérapie ou en concomitance avec des diurétiques thiazidiques ou des inhibiteurs calciques.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Aucun ajustement de la dose initiale d'EDARBI^{MD} n'est nécessaire chez les personnes âgées. Des taux sériques de créatinine anormalement élevés ont été plus fréquemment signalés chez les patients âgés de 75 ans ou plus. Aucune autre différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes, mais la prudence est de rigueur chez les patients de 75 ans ou plus qui peuvent présenter un risque d'hypotension.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, EDARBI^{MD} n'est pas indiqué chez cette population de patients.

CONTRE-INDICATIONS

EDARBI^{MD} (azilsartan médoxomil) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients présentant une hypersensibilité à l'azilsartan médoxomil ou à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composés du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, consultez la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.
- Utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou type 2) ou d'insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] et Rénal, et INTERACTIONS

MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

- Femmes enceintes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Populations particulières, Femmes enceintes**).
- Femmes qui allaitent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Populations particulières, Femmes qui allaitent**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation des antagonistes des récepteurs (AT_1) de l'angiotensine (ARA) pendant la grossesse peut causer des lésions au fœtus ou même entraîner la mort du fœtus. Lorsqu'une grossesse est détectée, le traitement par EDARBI® (azilsartan médoxomil) doit être interrompu le plus rapidement possible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Cardiovasculaire

Hypotension chez les patients présentant une déplétion volémique ou sodée

Une hypotension symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par EDARBI^{MD} chez les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est activé, notamment chez les patients présentant une déplétion volémique ou sodée (p. ex., les patients prenant de fortes doses de diurétiques). L'affection doit être corrigée avant l'administration d'EDARBI^{MD}, ou le traitement doit être mis en œuvre sous surveillance médicale étroite. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et, au besoin, recevoir une perfusion intraveineuse de solution physiologique salée. Une réponse hypotensive temporaire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui peut en général être continué sans difficulté une fois que la pression artérielle s'est stabilisée.

Des considérations similaires s'appliquent aux patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique ou d'une maladie cérébrovasculaire, chez qui une baisse excessive de la pression artérielle peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Sténose valvulaire

On craint pour des raisons théoriques que les patients atteints de sténose aortique puissent présenter un risque particulier de perfusion coronarienne réduite, parce que leur postcharge n'est pas aussi importante.

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

Il existe des données indiquant que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) comme EDARBI^{MD}, ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) avec l'aliskirène, augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez des patients atteints de diabète sucré (type 1 ou type 2) ou d'insuffisance rénale modérée à grave ($TFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Par conséquent, l'utilisation d'EDARBI^{MD} en concomitance avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

En outre, l'administration concomitante d'ARA, y compris EDARBI^{MD}, avec d'autres agents bloquant le SRA, comme les IECA ou les médicaments à base d'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez d'autres patients puisqu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Hépatique/biliaire/pancréatique

EDARBI^{MD} n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave et son utilisation n'est donc pas recommandée chez ce groupe de patients. Étant donné que l'exposition totale est augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, la prudence est de rigueur et il est recommandé de diminuer la dose de départ chez les patients atteints de maladies du foie, la dose maximale de 80 mg d'EDARBI^{MD} ne devant pas être dépassée. La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'une maladie du foie, en particulier chez les patients présentant des troubles d'obstruction des voies biliaires, car l'azilsartan est en majorité éliminé dans la bile (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Immunitaire

Œdème de Quincke

On a signalé un cas d'œdème de Quincke qui pourrait être lié à l'utilisation d'EDARBI^{MD}. Des cas d'œdème de Quincke ont été signalés avec d'autres ARA. Il existe un risque d'œdème de Quincke avec l'utilisation d'EDARBI^{MD}. En cas d'œdème de Quincke au niveau du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue ou de la glotte, le traitement par EDARBI^{MD} doit être arrêté immédiatement; le patient doit être traité conformément aux soins médicaux acceptés et surveillé attentivement jusqu'à la disparition des signes et des symptômes.

Les patients qui présentent une hypersensibilité connue (anaphylaxie) ou un œdème de Quincke lors de la prise d'ARA ne doivent pas recevoir EDARBI^{MD}.

Rénal

Puisque EDARBI^{MD} inhibe le SRAA, on peut s'attendre à des modifications de la fonction rénale chez les personnes sensibles traitées par EDARBI^{MD}. Chez les patients dont la fonction rénale dépend de l'activité du SRAA (p. ex., les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive grave, une sténose de l'artère rénale ou une déplétion volémique), le traitement par des IECA et des ARA a été associé à une oligurie et/ou une azotémie évolutive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Des effets similaires ne peuvent être exclus chez les patients traités par EDARBI^{MD} (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

L'utilisation d'ARA – y compris EDARBI^{MD} – ou d'IECA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

Des augmentations de la créatinine sérique ou de l'azote uréique du sang ont été signalées lors d'études sur des IECA menées auprès de patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale. EDARBI^{MD} n'a pas fait l'objet d'une utilisation à long terme chez les patients présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, mais on peut s'attendre à des résultats similaires avec EDARBI^{MD}.

L'utilisation d'EDARBI^{MD} devrait inclure une évaluation appropriée de la fonction rénale.

La prudence est de rigueur chez les patients hypertendus atteints d'une insuffisance rénale grave ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT) car aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'EDARBI^{MD} chez ces patients. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Aucune expérience n'est menée quant à l'utilisation d'EDARBI^{MD} chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Les médicaments qui agissent directement sur le SRAA peuvent entraîner une morbidité et la mort fœtale et néonatale lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte. Si une grossesse est détectée, le traitement par EDARBI^{MD} doit être interrompu le plus rapidement possible.

L'utilisation d'ARA est contre-indiquée pendant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS). Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IECA (une autre classe de produits thérapeutiques interférant avec le SRAA) durant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Compte tenu des données disponibles actuellement sur le risque avec les ARA, des risques similaires peuvent exister pour EDARBI^{MD}. Il est recommandé aux patientes qui planifient une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil d'innocuité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par des ARA doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un autre traitement sera entrepris.

L'utilisation d'ARA au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour induire une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie).

Les nouveau-nés ayant été exposés *in utero* aux ARA doivent être surveillés étroitement pour déceler les signes d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il convient de veiller au maintien de la pression artérielle et de la perfusion rénale. Une exsanguino-transfusion ou une dialyse peuvent être nécessaires pour inverser l'hypotension et/ou comme traitement de substitution en cas d'insuffisance rénale; toutefois, l'expérience est limitée en ce qui concerne ces procédures, qui n'ont pas été associées à un bienfait clinique significatif.

L'azilsartan n'est pas éliminé de la circulation générale au cours de l'hémodialyse.

Données chez les animaux :

L'administration d'azilsartan médoxomil à des rates gravides entre le jour 6 de la gestation et le jour 21 de la lactation à raison de 10 mg/kg/jour a produit des effets indésirables sur la viabilité des progénitures, un retard de l'éruption des incisives et une dilatation du bassin accompagnée d'une hydronéphrose. Cette dose orale a été associée à une exposition systémique (ASC) à l'azilsartan chez des rates non gravides environ 4,5 fois plus élevée que l'exposition systémique chez l'humain avec 80 mg/jour. Lorsqu'il est administré du jour 6 au jour 17 ou 18 de la gestation, une toxicité embryo-fœtale a été observée à des doses d'azilsartan médoxomil de 1 000 mg/kg/jour chez des rates (dilatation du bassin et côtes surnuméraires courtes) et de 50 mg/kg/jour chez les lapins (perte post-implantation, décès d'embryons et de fœtus et diminution du nombre de fœtus vivants). L'exposition systémique à l'azilsartan avec la dose « sans effet indésirable » (100 mg/kg/jour chez le rat et 30 mg/kg/jour chez le lapin) a été estimée à 20 et à 9 fois l'exposition atteinte chez l'humain recevant 80 mg/jour.

Femmes qui allaitent :

On ignore si l'azilsartan médoxomil est excrété dans le lait humain, mais on en a trouvé dans le lait de rates en lactation. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain et en raison du risque de réactions indésirables chez les nourrissons allaités, il faut décider s'il convient d'arrêter l'allaitement ou le traitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère (voir CONTRE-INDICATIONS).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, EDARBI^{MD} n'est pas indiqué chez cette population de patients.

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucun ajustement de la dose initiale d'EDARBI^{MD} n'est nécessaire chez les personnes âgées. Des taux sériques de créatinine anormalement élevés ont été plus fréquemment signalés chez les patients âgés de 75 ans ou plus. Aucune autre différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes, mais la prudence est de rigueur chez les patients de 75 ans ou plus qui peuvent présenter un risque d'hypotension.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des 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 des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'innocuité a été évaluée chez un total de 4 814 patients traités par EDARBI^{MD} (azilsartan médoxomil) dans le cadre d'essais cliniques. Sur ce total, 1 704 patients ont été traités pendant au moins 6 mois et 588 ont été traités pendant au moins 1 an.

Lors des essais contrôlés par placebo portant sur le traitement en monothérapie et en association, le taux d'abandons en raison d'événements indésirables (EI) était de 2,4 % (19/801) pour le

placebo, de 2,2 % (24/1 072) pour EDARBI^{MD} à 40 mg et de 2,7 % (29/1 074) pour EDARBI^{MD} à 80 mg.

Le tableau 1 présente les EI survenus en cours de traitement avec une incidence de 1 % ou plus chez les patients traités par EDARBI^{MD} lors des études sur la monothérapie contrôlées par placebo.

Tableau 1 Événements indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 1 % des patients

Événements indésirables	Placebo (n = 435) Cas (%)	Azilsartan médoxomil à 40 mg (n = 698) Cas (%)	Azilsartan médoxomil à 80 mg (n = 704) Cas (%)
Généralités			
Œdème	6 (1,4 %)	13 (1,9 %)	14 (2,0 %)
Fatigue	2 (0,5 %)	6 (0,9 %)	14 (2,0 %)
Cardiovasculaire			
Arythmie	1 (0,2 %)	8 (1,2 %)	4 (0,6 %)
Oreille/nez/gorge			
Rhinopharyngite	6 (1,4 %)	10 (1,4 %)	17 (2,4 %)
Système endocrinien et métabolisme			
Dyslipidémie	6 (1,4 %)	19 (2,7 %)	23 (3,3 %)
Hypertriglycéridémie	4 (0,9 %)	8 (1,1 %)	8 (1,1 %)
Gastro-intestinal			
Diarrhée	2 (0,5 %)	11 (1,6 %)	17 (2,4 %)
Nausées	2 (0,5 %)	7 (1,0 %)	8 (1,1 %)
Système génito-urinaire			
Infection des voies urinaires	13 (3,0 %)	17 (2,4 %)	17 (2,4 %)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs			
Arthralgie	3 (0,7 %)	5 (0,7 %)	8 (1,1 %)
Dorsalgie	4 (0,9 %)	4 (0,6 %)	8 (1,1 %)
Myalgie	1 (0,2 %)	2 (0,3 %)	8 (1,1 %)
Douleurs dans les extrémités	5 (1,1 %)	2 (0,3 %)	7 (1,0 %)
Neurologie			
Céphalées	27 (6,2 %)	33 (4,7 %)	37 (5,3 %)
Étourdissements	9 (2,1 %)	20 (2,9 %)	21 (3,0 %)
Appareil respiratoire			
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (1,4 %)	3 (0,4 %)	13 (1,8 %)
Surveillance et essais de laboratoire			
Augmentation de la créatine-kinase (CK) dans le sang	8 (1,8 %)	14 (2,0 %)	11 (1,6 %)
Augmentation de la protéine C-réactive (PCR)	4 (0,9 %)	5 (0,7 %)	9 (1,3 %)
Augmentation du taux d'inhibiteurs des activateurs du plasminogène	7 (1,6 %)	12 (1,7 %)	13 (1,8 %)

Effets indésirables peu courants du médicament (< 1 %) signalés au cours des essais cliniques

Les EI suivants ont été signalés à une incidence inférieure à 1 % lors des essais cliniques contrôlés par placebo (chez plus d'un patient, avec une fréquence supérieure à celle du placebo) :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie, leucopénie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertiges

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, douleur abdominale, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, nausées, mal de dents, vomissements

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue, sensation anormale, œdème périphérique

Troubles du métabolisme et de la nutrition : dyslipidémie, hyperkaliémie, hypertriglycéridémie

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : spasmes musculaires, douleur musculo-squelettique, myalgie, douleurs dans les extrémités

Troubles du système nerveux : étourdissements, céphalées, sinusite

Troubles psychiatriques : anxiété

Troubles rénaux et urinaires : pollakiurie, protéinurie

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : dysfonction érectile

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, douleur oropharyngée, congestion des sinus

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : œdème de Quincke, dermatite, hyperhidrose, prurit, urticaire

Troubles vasculaires : hypertension, hypotension

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Lors des essais cliniques contrôlés, les variations pertinentes sur le plan clinique des paramètres de laboratoire standard étaient rares avec l'administration d'EDARBI^{MD}.

Taux de créatine-kinase dans le sang : Des taux élevés de créatine-kinase ont été observés chez 0,3 % des patients traités par EDARBI^{MD} et 0,3 % des patients sous placebo.

Créatinine sérique : De petites augmentations réversibles du taux sérique de créatinine ont été observées chez les patients recevant EDARBI^{MD}. L'augmentation a tendance à être plus importante lorsque EDARBI^{MD} est administré en association avec la chlorthalidone ou l'hydrochlorothiazide. De plus, les patients prenant EDARBI^{MD} qui présentaient une insuffisance rénale modérée à grave au début de l'étude ou qui étaient âgés de plus de 75 ans étaient plus susceptibles de présenter des augmentations de la créatinine sérique.

Des augmentations des lipoprotéines de faible densité, de l'alanine aminotransférase (ALT), de l'aspartate aminotransférase (AST) et de l'acide urique dans le sang ont été observées chez moins de 1 % des patients traités par EDARBI^{MD}.

Hémoglobine et hématocrite : Des diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la numération des globules rouges ont été observées chez 0,2 %, 0,4 % et 0,3 % des sujets traités par EDARBI^{MD}, respectivement. Aucune de ces anomalies n'a été signalée dans le groupe placebo. Des anomalies marquées des numérations de plaquettes et de leucocytes (basses ou élevées) ont été observées chez moins de 0,3 % des sujets.

Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été identifiés pendant l'utilisation d'EDARBI^{MD} après son approbation. Puisque ces effets sont déclarés sur une base volontaire par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ni d'établir une relation de cause à effet avec une exposition au médicament.

Troubles gastro-intestinaux : nausées

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : spasmes musculaires

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : œdème de Quincke, prurit, éruption cutanée

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Les médicaments figurant dans ce tableau proviennent de rapports de cas ou d'études sur les interactions médicamenteuses, ou d'interactions possibles en raison de l'ampleur et de la gravité prévues de l'interaction (p. ex., pour ceux identifiés comme étant contre-indiqués).

Tableau 2. Interaction médicament-médicament établie ou possible

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Agents augmentant le potassium sérique	C	L'azilsartan diminue la production d'aldostérone.	Les diurétiques épargnant le potassium ou les suppléments de potassium ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie confirmée et avec une surveillance fréquente du potassium sérique. Les substituts de sel contenant du potassium devraient également être utilisés avec prudence. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut atténuer tout effet que peut avoir l'azilsartan sur le potassium sérique.

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Amlodipine	EC	L'administration concomitante d'azilsartan médoxomil et d'amlodipine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'amlodipine ou de l'azilsartan, mais elle entraîne une diminution isolée et temporaire de la pression artérielle systolique.	Une hypotension symptomatique est possible avec l'utilisation concomitante d'azilsartan médoxomil et d'amlodipine.
Antiacides	EC	Lors d'une étude à court terme, l'administration concomitante d'azilsartan médoxomil et de liquide antiacide a entraîné une petite diminution (18 %) de l'ASC _(0-inf) de l'azilsartan et du délai avant le T _{max} (1,5 heure). Il n'y a pas de changement de la C _{max} de l'azilsartan.	-
Mélange de caféine, midazolam, tolbutamide, dextrométhorphan, fexofénadine	EC	L'azilsartan administré à 40 mg pendant 5 jours n'a pas d'effet cliniquement significatif (inhibition ou induction) sur les cytochromes P1A2, P2C9, P2D6, P3A4 ou sur l'activité de la glycoprotéine P.	-
	EC	L'azilsartan médoxomil administré à 80 mg pendant 5 jours n'a pas d'effet cliniquement significatif (inhibition ou induction) sur les cytochromes P1A2, P2C9, P2D6 ou P3A4. L'ASC et la valeur C _{max} de la fexofénadine ont diminué de plus de 25 %, mais le délai T _{max} n'a pas changé.	L'utilisation d'azilsartan médoxomil peut avoir un effet sur la glycoprotéine P, mais l'effet clinique n'est pas connu.

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Digoxine	EC	Aucune variation pharmacocinétique significative n'a été observée après l'administration concomitante d'azilsartan médoxomil et de digoxine, un substrat de la glycoprotéine P.	-
Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA, des IECA ou des médicaments à base d'aliskirène	EC	Le double blocage du système rénine-angiotensine avec des ARA, des IECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m ²) et n'est généralement pas recommandé chez d'autres patients puisqu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)</u> .
Fluconazole	EC	L'administration concomitante d'azilsartan et de fluconazole (un inhibiteur puissant du CYP2C9/CYP2C19) augmente l'ASC _(0-inf) plasmatique de l'azilsartan de 42 %, la C _{max} de 14 % et l'exposition urinaire U _{X(0-24)} de 48 %. Il n'y a aucun effet significatif sur les valeurs T _{1/2} (13,0 h p/r à 12,2 h) ou T _{max} (1,73 h p/r à 1,76 h) de l'azilsartan.	Il se peut que le CYP2C9/CYP2C19 intervienne dans le métabolisme de l'azilsartan médoxomil, mais l'effet clinique n'est pas connu.

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Glyburide	EC	L'administration concomitante d'azilsartan et de glyburide n'a pas d'effet sur l'ASC et la C_{max} du glyburide. Le délai T_{max} du glyburide est avancé de 30 minutes.	-
Kétoconazole	EC	L'administration concomitante d'azilsartan et de kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) réduit l'ASC _(0-inf) plasmatique de l'azilsartan de 21 % et la C_{max} de 32 %. Les valeurs de T_{max} sont retardées d'une heure (3,21 h p/r à 2,06 h).	Il se peut que le CYP3A4 intervienne dans le métabolisme de l'azilsartan médoxomil, mais l'effet clinique n'est pas connu.
Sels de lithium	T	Il se peut que la clairance du lithium soit diminuée.	Les taux sériques de lithium doivent être surveillés attentivement si des sels de lithium sont administrés.
Metformine	EC	L'administration concomitante d'azilsartan et de metformine ne modifie pas l'ASC ni la valeur C_{max} de l'azilsartan. Le délai T_{max} de l'azilsartan est retardé de 30 minutes. L'administration concomitante entraîne une diminution de 20 % de l'ASC de la metformine et une diminution de 18 % de la C_{max} de la metformine. Le délai T_{max} de la metformine ne change pas.	-

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaires cliniques
AINS (agents anti-inflammatoires non stéroïdiens)	T	<p>Chez les patients âgés présentant une déplétion volémique (notamment les patients traités par des diurétiques) ou une fonction rénale compromise, l'administration concomitante d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, et d'ARA, y compris l'azilsartan, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, notamment une éventuelle insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont généralement réversibles.</p> <p>L'effet antihypertenseur des ARA, notamment de l'azilsartan, peut être atténué par les AINS, notamment par les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.</p>	La fonction rénale doit être surveillée périodiquement chez les patients traités par de l'azilsartan et un AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.
Pioglitazone	EC	L'administration concomitante n'a pas d'effet sur l'ASC ou le délai T_{max} de l'azilsartan ou du pioglitazone. La valeur C_{max} du pioglitazone augmente de 14 %; la valeur C_{max} de l'azilsartan ne change pas.	-
Warfarine	EC	L'administration concomitante n'a pas d'effet sur l'ASC ou la valeur C_{max} de la warfarine. Aucun changement n'a été observé dans les paramètres pharmacodynamiques (temps de Quick ou RIN). Le délai T_{max} de la warfarine S était avancé de 15 minutes; aucun changement n'a été observé pour ce qui est du délai T_{max} de la warfarine S.	-
EC = essai clinique; C : étude de cas; T = théorique			

Interactions médicament-aliment

EDARBI^{MD} peut être pris avec ou sans aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose de départ recommandée pour les adultes est de 40 mg par voie orale une fois par jour.

La dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 80 mg par jour lorsqu'une réduction supplémentaire de la pression artérielle est nécessaire.

EDARBI^{MD} peut être pris avec ou sans aliments.

Considérations posologiques

Gériatrie :

Aucun ajustement de la dose initiale d'EDARBI^{MD} n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Des taux sériques de créatinine anormalement élevés ont été plus fréquemment signalés chez les patients âgés de 75 ans ou plus. Aucune autre différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes, mais la prudence est de rigueur chez les patients de 75 ans ou plus qui peuvent présenter un risque d'hypotension.

Insuffisance hépatique :

EDARBI^{MD} n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave et son utilisation n'est donc pas recommandée chez ce groupe de patients. Étant donné que l'exposition totale est augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, la prudence est de rigueur et il est recommandé de diminuer la dose de départ chez les patients atteints de maladies du foie, la dose maximale de 80 mg d'EDARBI^{MD} ne devant pas être dépassée. La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'une maladie du foie, en particulier chez les patients présentant des troubles d'obstruction des voies biliaires, car l'azilsartan est en majorité éliminé dans la bile.

Insuffisance rénale :

La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave et d'une IRT, car aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'EDARBI^{MD} chez ces patients.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Déplétion volémique ou sodée :

La déplétion volémique et/ou sodée doit être corrigée avant l'administration d'EDARBI^{MD}.

Dose oubliée

Si une dose d'EDARBI^{MD} est oubliée à l'heure habituelle de prise, elle doit être prise aussitôt que possible. Toutefois, si le moment de la prochaine prise est trop proche, il faut sauter la dose oubliée et continuer le traitement à partir de la prochaine dose prévue. Il ne faut pas doubler la dose.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec votre centre antipoison local.

Les données disponibles sont limitées en ce qui concerne le surdosage chez l'humain. Les manifestations les plus probables du surdosage sont l'hypotension et la tachycardie. Une bradycardie peut se manifester en cas de stimulation parasympathique (vagale). En cas d'hypotension symptomatique, un traitement de soutien doit être instauré.

L'azilsartan n'est pas éliminé de la circulation générale au cours de l'hémodialyse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'azilsartan médoxomil est un promédicament qui est hydrolysé en azilsartan pendant l'absorption dans le tractus gastro-intestinal. L'azilsartan est un antagoniste sélectif des récepteurs de sous-type AT₁ de l'angiotensine II (ARA).

L'angiotensine II est formée à partir de l'angiotensine I lors d'une réaction catalysée par les enzymes de conversion de l'angiotensine (ECA, kinase II). L'angiotensine II est le principal agent vasopresseur du système rénine-angiotensine (SRA), avec des effets comprenant la vasoconstriction, la stimulation de la synthèse et de la libération d'aldostérone, la stimulation cardiaque et la réabsorption rénale du sodium. L'azilsartan bloque l'effet vasoconstricteur et l'effet de sécrétion d'aldostérone de l'angiotensine II en inhibant de façon sélective la liaison de l'angiotensine II au récepteur AT₁ dans de nombreux tissus, notamment dans le muscle lisse vasculaire et la glande surrénale. Son action est par conséquent indépendante de la voie de synthèse de l'angiotensine II.

Un récepteur AT₂ est également présent dans de nombreux tissus, mais on ne sait pas si ce récepteur est associé à l'homéostasie cardiovasculaire. L'affinité de l'azilsartan pour le récepteur AT₁ est plus de 10 000 fois supérieure à son affinité pour le récepteur AT₂.

Comme l'azilsartan n'inhibe pas l'ECA (kinase II), il ne devrait pas avoir d'effet sur la réponse à la bradykinine. On ignore si cette différence a une importance clinique.

Le blocage du récepteur de l'angiotensine II inhibe la rétroaction négative de l'angiotensine II régulant la sécrétion de rénine, mais l'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique qui en résulte et le taux d'angiotensine II en circulation ne compensent pas l'effet de l'azilsartan sur la pression artérielle.

Pharmacodynamie

L'azilsartan inhibe en fonction de la dose les effets vasopresseurs d'une perfusion d'angiotensine II. Une seule dose d'azilsartan équivalant à 32 mg d'azilsartan médoxomil a inhibé l'effet vasopresseur maximal d'environ 90 % à la concentration maximale et d'environ 60 % après 24 heures. On a observé une augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine I et II et de l'activité de la rénine plasmatique en même temps qu'une diminution des concentrations plasmatiques d'aldostérone après une seule administration ou des administrations répétées d'EDARBI^{MD} à des sujets en bonne santé; aucun effet cliniquement significatif sur le potassium ou le sodium sériques n'a été observé.

L'effet hypertenseur observé avec EDARBI^{MD} a été plus faible chez les patients noirs, qui ont tendance à présenter une hypertension à rénine basse.

Effet sur l'électrocardiographie : On a effectué une étude croisée à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et par comparateur actif pour évaluer la capacité d'allongement de l'intervalle QTc de l'azilsartan chez des sujets en bonne santé (n = 58). L'azilsartan médoxomil a été administré en une seule dose de 320 mg. Aucun effet significatif sur le plan clinique ou statistique n'a été observé sur l'intervalle QTc.

Pharmacocinétique

Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques estimés (moyenne arithmétique ± É-T) pour l'azilsartan après l'administration de doses unique et multiples d'azilsartan médoxomil chez des sujets en bonne santé

	N	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	ASC (ng•h/mL)
Azilsartan médoxomil à 40 mg, dose unique	47	2 549 ± 824	11,70 ± 2,83	21 036 ± 7 061
Azilsartan médoxomil à 80 mg, dose unique	74	5 170 ± 1 491	11,38 ± 2,03	40 010 ± 11 043
Azilsartan médoxomil à 40 mg, doses multiples à l'état d'équilibre	23	2 554 ± 652	ND	18 156 ± 5 146
Azilsartan médoxomil à 80 mg, doses multiples à l'état d'équilibre	53	5 626 ± 1 273	ND	42 488 ± 11 169

n : nombre de sujets.

C_{max} : concentration plasmatique maximale

t_{1/2} : demi-vie d'élimination.

ASC : aire sous la courbe de la concentration plasmatique; l'ASC_{0-inf} correspond à une dose unique et l'ASC_{0-tau} à des doses multiples.

ND : non déterminé.

Absorption : L'azilsartan médoxomil est rapidement hydrolysé en azilsartan, un antagoniste sélectif des récepteurs AT₁ de l'angiotensine, dans le tractus gastro-intestinal pendant l'absorption. La proportionnalité de l'exposition à la dose a été établie pour l'azilsartan dans la plage posologique de l'azilsartan médoxomil de 20 mg à 320 mg après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples.

La biodisponibilité absolue estimée de l'azilsartan médoxomil en fonction des concentrations d'azilsartan est d'environ 60 %. Après l'administration orale d'azilsartan médoxomil, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) d'azilsartan sont atteintes en 1,5 à 3 heures. Les aliments n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité de l'azilsartan.

Distribution : Le volume de distribution de l'azilsartan est d'environ 16 L. L'azilsartan a une forte affinité de liaison pour les protéines plasmatiques humaines (> 99 %), principalement l'albumine sérique. La liaison aux protéines est constante à des concentrations plasmatiques d'azilsartan très supérieures à la plage atteinte avec les doses recommandées. Chez le rat, une radioactivité minime associée à l'azilsartan a traversé la barrière hémato-encéphalique. L'azilsartan et tous les métabolites associés ont traversé la barrière placentaire chez des rates gravides et ont été distribués aux fœtus.

Métabolisme : L'azilsartan est métabolisé en deux métabolites principaux. Le principal métabolite dans le plasma est formé par *O*-déalkylation (métabolite M-II) et le métabolite mineur est formé par décarboxylation (métabolite M-I). Chez l'humain, l'exposition systémique au principal métabolite était d'environ 50 % d'azilsartan et l'exposition systémique au métabolite mineur était inférieure à 1 % d'azilsartan. M-I et M-II ne contribuent pas à l'activité pharmacologique d'EDARBI^{MD}. La principale enzyme responsable du métabolisme de l'azilsartan est le CYP2C9.

Élimination : Après l'administration d'une dose orale d'azilsartan médoxomil marqué au carbone 14, environ 55 % de la radioactivité a été récupérée dans les fèces et environ 42 % dans l'urine, avec 15 % de la dose excrétée dans l'urine sous forme d'azilsartan. La demi-vie d'élimination de l'azilsartan est d'environ 11 heures et la clairance rénale d'environ 2,3 mL/min. Les concentrations d'azilsartan à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 jours et une posologie quotidienne répétée n'entraîne pas d'accumulation dans le plasma.

Populations particulières et états pathologiques particuliers

L'effet des facteurs démographiques et fonctionnels sur la pharmacocinétique de l'azilsartan a été étudié dans le cadre d'études à dose unique et à doses multiples. Les effets sont modestes et ne nécessitent pas d'ajustement posologique.

Pédiatrie (< 18 ans) : La pharmacocinétique de l'azilsartan n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : La pharmacocinétique de l'azilsartan n'est pas significativement différente entre les sujets jeunes (18 à 45 ans) et les sujets âgés (65 à 85 ans).

Sexe : La pharmacocinétique de l'azilsartan n'est pas significativement différente entre les hommes et les femmes. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

Race : La pharmacocinétique de l'azilsartan n'est pas significativement différente entre la population noire et la population blanche.

Insuffisance hépatique :

EDARBI^{MD} n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave et son utilisation n'est donc pas recommandée chez ce groupe de patients. L'exposition totale (ASC) augmente de 64 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée et de 28 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère.

Insuffisance rénale : L'exposition totale à l'azilsartan, après une dose unique d'azilsartan médoxomil, augmente respectivement de 30 %, 25 % et 96 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave.

L'azilsartan n'est pas éliminé de la circulation générale au cours de l'hémodialyse.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Entreposer à une température entre 15 °C et 30 °C. Garder le contenant bien fermé. Protéger de la lumière et de l'humidité.

CONSIGNES DE MANIPULATION PARTICULIÈRES

Ne pas reconditionner EDARBI^{MD}. Délivrer et entreposer EDARBI^{MD} dans son contenant d'origine avec le dessiccant fourni pour protéger EDARBI^{MD} de la lumière et de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

EDARBI^{MD} est présenté sous forme de comprimés ronds blancs à blanc cassé dans les concentrations suivantes :

- comprimés à 40 mg – portant l'inscription « ASL » sur une face et « 40 » sur l'autre face
- comprimés à 80 mg – portant l'inscription « ASL » sur une face et « 80 » sur l'autre face

EDARBI^{MD} est disponible sous forme de comprimés pour administration orale. Chaque comprimé d'EDARBI^{MD} contient 42,68 mg ou 85,36 mg d'azilsartan médoxomil (sous forme de potassium), équivalant respectivement à 40 mg et à 80 mg d'azilsartan médoxomil et les ingrédients non médicinaux suivants : mannitol, acide fumarique, hydroxyde de sodium, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline et stéarate de magnésium.

Les comprimés EDARBI^{MD} sont fournis dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 30 ou 90 comprimés et en boîtes contenant 1 plaquette de 7 comprimés ou 2 plaquettes de 14 comprimés chacune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

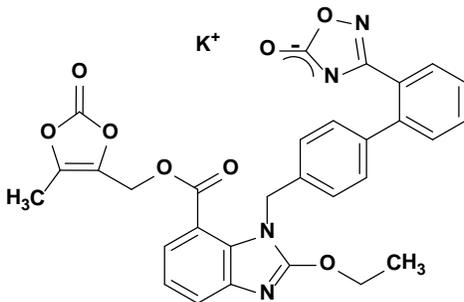
Dénomination commune : Azilsartan médoxomil

Nom chimique : Sel monopotassique du 2-éthoxy-1-{{2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1,1'-biphényl-4-yl}méthyl}-1*H*-benzimidazole-7-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyle

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Azilsartan médoxomil (sous forme de potassium) (C₃₀H₂₃KN₄O₈) : 606,62

Azilsartan médoxomil : 568,53



Formule développée :

Propriétés physicochimiques : L'azilsartan médoxomil (sous forme de potassium) est pratiquement insoluble dans l'eau et librement soluble dans le méthanol.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques et méthodologie de l'essai

Tableau 4 : Aspects démographiques et méthodologie de l'essai

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (H – Hommes F – Femmes)
Étude 1	À double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	EDARBI ^{MD} à 20 mg avec augmentation à 40 mg EDARBI ^{MD} à 40 mg avec augmentation à 80 mg Placebo Administration orale Ajustement posologique de 2 semaines et traitement de 4 semaines	n = 280 n = 285 n = 154	56 ans (de 22 à 84 ans)	H : 54 % F : 46 %
Étude 2	À double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	EDARBI ^{MD} à 20 mg EDARBI ^{MD} à 40 mg EDARBI ^{MD} à 80 mg Placebo Administration orale 6 semaines	n = 283 n = 283 n = 285 n = 142	58 ans (de 21 à 86 ans)	H : 50 % F : 50 %

Résultats des études

Deux études de 6 semaines à répartition aléatoire et à double insu (étude 1 et étude 2) ont comparé l'efficacité d'EDARBI^{MD} sur la pression artérielle aux doses de 40 mg et de 80 mg avec celle du placebo. Le tableau 5 présente les réductions de la pression artérielle par rapport au placebo d'après les mesures de la pression artérielle en clinique à concentration minimale et de la moyenne sur 24 heures par mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) pour les deux études. EDARBI^{MD} est statistiquement supérieur au placebo pour les mesures de la pression artérielle clinique et de la moyenne sur 24 heures.

Tableau 5 : Variation moyenne par rapport au départ, corrigée en fonction du placebo, de la pression artérielle systolique (PAS) /diastolique (PAD) à la semaine 6 (mm Hg)

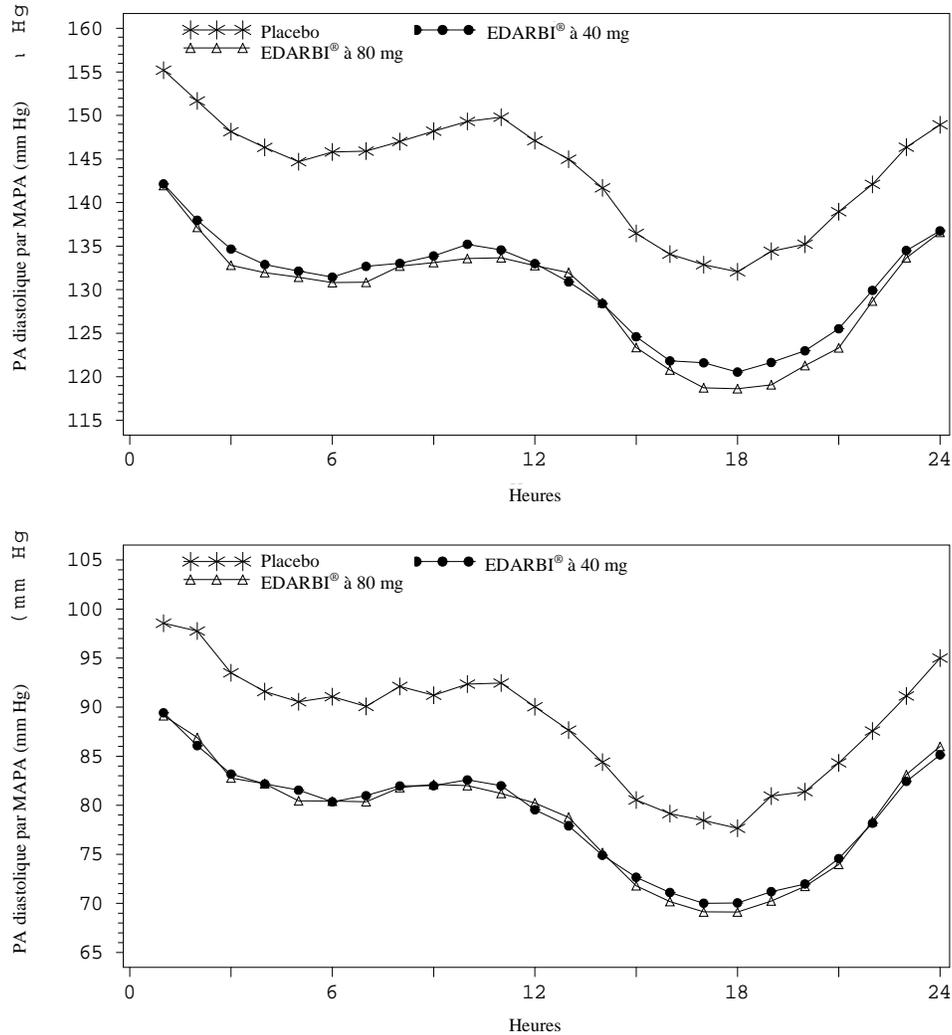
	Étude 1		Étude 2	
	Pression artérielle en clinique (Moyenne au départ : 157,4/92,5)	Moyenne sur 24 heures par MAPA (Moyenne au départ : 144,9/88,7)	Pression artérielle en clinique (Moyenne au départ : 159,0/91,8)	Moyenne sur 24 heures par MAPA (Moyenne au départ : 146,2/87,6)
EDARBI^{MD} à 40 mg	-14,6/-6,2	-13,2/-8,6	-12,4/-7,1	-12,1/-7,7
EDARBI^{MD} à 80 mg	-14,9/-7,5	-14,3/-9,4	-15,5/-8,6	-13,2/-7,9

Remarque : Tous les traitements actifs entraînent une réduction significativement plus importante de la PAS et de la PAD que le placebo.

Dose maximale atteinte dans l'étude 1. La posologie pour EDARBI^{MD} a fait l'objet d'une augmentation forcée à la semaine 2 de 20 à 40 mg et de 40 à 80 mg.

La figure 1 représente les profils de la pression artérielle systolique et diastolique ambulatoire sur 24 heures à la fin de l'étude pour l'étude 1.

Figure 1 : Pression artérielle systolique/diastolique ambulatoire moyenne à la semaine 6 en fonction de la dose et du temps en heures



L'effet antihypertenseur survient en grande partie dans les deux premières semaines suivant l'administration.

EDARBI^{MD} réduit efficacement la pression artérielle, peu importe l'âge, le sexe ou la race des patients, mais l'effet observé en monothérapie était plus faible, soit environ la moitié, chez les patients noirs, qui ont tendance à avoir un faible taux de rénine, tel qu'observé avec les inhibiteurs de l'ECA et d'autres ARA.

EDARBI^{MD} à 40 mg et à 80 mg administré en concomitance avec un inhibiteur calcique (amlodipine) ou un diurétique de type thiazidique (chlorthalidone) entraîne des réductions supplémentaires de la pression artérielle.

Lors d'un essai contrôlé, lorsque EDARBI^{MD} à 40 mg ou à 80 mg a été ajouté au traitement par la chlorthalidone (25 mg), la réduction de la pression artérielle a été plus importante que celle observée avec la chlorthalidone seule.

Lors d'un essai contrôlé, lorsque EDARBI^{MD} à 40 mg ou à 80 mg a été ajouté au traitement par l'amlodipine (5 mg), la réduction de la pression artérielle a été plus importante que celle observée avec l'amlodipine seule.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Les résultats des études de pharmacologie non clinique démontrent que l'azilsartan, qui est la forme active de l'azilsartan médoxomil, est un antagoniste durable, compétitif, réversible et sélectif des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II. Dans les modèles animaux d'hypertension à rénine normale et haute, l'azilsartan médoxomil et l'azilsartan réduisaient la pression artérielle en fonction de la dose. Deux métabolites de l'azilsartan, M-I et M-II, n'ont qu'une faible affinité de liaison pour les récepteurs AT₁ et sont inactifs sur le plan pharmacologique.

Les dosages fonctionnels et de liaison ont montré que les effets pharmacodynamiques secondaires de l'azilsartan médoxomil et des composés ou métabolites correspondants se sont manifestés à des concentrations au moins 10 fois supérieures à celles auxquelles on peut s'attendre avec une dose de 80 mg chez l'humain.

Lors des études pharmacologiques sur l'innocuité, l'azilsartan médoxomil n'a pas eu d'effet indésirable sur le système nerveux central ou la fonction respiratoire chez le rat ($\leq 2\ 000$ mg/kg par voie orale) ni sur les paramètres cardiovasculaires (autres que la diminution prévue de la pression artérielle) chez le chien (≤ 300 mg/kg par voie orale). Les résultats d'une étude *in vitro* n'ont pas indiqué que l'azilsartan était susceptible d'inhiber le courant médié par le canal hERG.

Pharmacocinétique

D'après les données *in vitro* utilisant les monocouches de cellules Caco-2, ni l'azilsartan médoxomil, ni l'azilsartan ne sont considérés comme substrat ou inhibiteur éventuel de la glycoprotéine P dans le cadre de la pratique clinique.

Après une seule dose orale d'azilsartan médoxomil radioactif chez le rat, la radioactivité totale était largement distribuée dans les tissus avec des concentrations relativement élevées dans le foie. L'azilsartan a une forte affinité de liaison pour les protéines du plasma chez l'animal et l'humain.

L'azilsartan est métabolisé en métabolites inactifs M-I et M-2, principalement par les isoformes CYP2C8 et CYP2C9 du cytochrome P450 (CYP) respectivement. Seule une petite fraction d'azilsartan intact était présente dans l'urine ou les fèces. Dans les microsomes hépatiques humains, l'azilsartan médoxomil inhibe CYP2C8 et CYP2C9 avec une $CI_{50} < 10 \mu\text{mol/L}$, alors que dans les hépatocytes humains, l'azilsartan n'a pas d'effet sur les CYP testés.

TOXICOLOGIE

L'azilsartan médoxomil (promédicament), l'azilsartan (médicament actif) et M-II (principal métabolite chez l'humain) ont été évalués dans le cadre d'un programme d'études sur la toxicologie comprenant des études de doses aiguës et répétées chez les rongeurs et le chien, des études de génotoxicité, des études sur la carcinogénicité chez les rongeurs et des études sur la reproduction et le développement chez le rat et le lapin. Fondamentalement, il y avait recoupement et concordance des résultats des études sur la toxicologie pour l'azilsartan médoxomil et l'azilsartan; par conséquent, la section suivante décrit surtout les résultats des études sur l'azilsartan médoxomil.

Le métabolite M-II avait des effets toxiques aigus de faible degré, sans constatations toxicologiques majeures dans les études à doses répétées, était non carcinogène dans une étude de 26 semaines chez des souris Tg.rasH2 et dans une étude de 2 ans chez le rat, et n'avait pas d'effet sur la fertilité chez le rat.

Toxicité aiguë

L'azilsartan médoxomil administré par voie orale a peu d'effets toxiques aigus chez le rat et le chien. Des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg administrées à des rats et des doses allant jusqu'à 30 mg/kg administrées à des chiens n'ont pas entraîné de signes cliniques graves ni de mortalité. Des diarrhées et vomissements temporaires ont été observés chez le chien à $\geq 30 \text{ mg/kg}$. Des signes cliniques graves (notamment des convulsions) se sont manifestés après l'administration d'un bolus intraveineux d'azilsartan médoxomil ($\geq 40 \text{ mg/kg}$) chez le rat, avec létalité à 40 mg/kg chez les mâles et à 200 mg/kg chez les femelles.

Toxicité à long terme

Les études sur les effets toxiques de doses orales répétées ont montré que la dose « sans effet indésirable » pour l'azilsartan médoxomil était $< 20 \text{ mg/kg/jour}$ chez la souris (13 semaines), de 20 mg/kg/jour (mâles) et de 200 mg/kg/jour (femelles) chez le rat (6 mois), et de 60 mg/kg/jour (mâles) et de 12 mg/kg/jour (femelles) chez le chien (6 mois). Une toxicité grave, y compris la mort, est survenue chez des chiens ayant reçu de l'azilsartan médoximil à 300 mg/kg/jour (mâles) et $\geq 100 \text{ mg/kg/jour}$ (femelles). Après l'administration de 300 mg/kg/jour (mâles) et de 100 mg/kg/jour (femelles) d'azilsartan lors de l'étude à long terme chez le chien, l'exposition systémique à l'azilsartan à 6 mois était environ 7 fois plus élevée (chez les mâles et les femelles) que l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'humain. Les résultats cliniques et de pathologie clinique et les lésions pathologiques dans plusieurs organes (y compris le rein, le tractus gastro-intestinal et le cœur) reflètent des effets consécutifs à l'urémie et à une altération de l'équilibre hydrique ou à un mauvais état général. Des décès ont été signalés chez la souris à des doses $\geq 200 \text{ mg/kg/jour}$. Aucun décès n'est survenu chez des rats ayant reçu $\leq 2\,000 \text{ mg/kg/jour}$ pendant 6 mois. Les effets hématologiques chez les animaux comprenaient des diminutions des paramètres

érythroïdes, notamment de la numération érythrocytaire, de la concentration d'hémoglobine et de l'hématocrite. Les variations des résultats biologiques comprenaient des augmentations des taux d'azote uréique du sang, de créatinine et du cholestérol total, ainsi que des diminutions des taux de triglycérides, de sodium, de chlorure et de calcium. Des augmentations des taux sériques/plasmatiques de l'aspartate aminotransférase, de l'alanine aminotransférase et de la phosphatase alcaline ont été observées après l'administration de doses relativement élevées. L'excrétion urinaire du sodium et du chlorure avait diminué.

On a fait des constatations histopathologiques dans l'estomac et les reins des rongeurs et des chiens, ainsi que dans les glandes surrénales des rats, y compris des modifications dans l'estomac glandulaire chez la souris, le rat et le chien. Quant au rein, on considère que l'hypertrophie ou l'hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire est due aux effets pharmacologiques de l'azilsartan sur le SRAA. Une dilatation des tubules rénaux, une basophilie, une vacuolisation et une régénération ont été observées chez la souris, le rat et le chien. Ces constatations histopathologiques dans le rein (et dans l'estomac lors d'une étude chez le rat) ont été faites lors des études sur la toxicité avec des doses répétées, à des niveaux d'exposition systémique comparables à ceux de la dose de 80 mg/jour, soit la dose maximale recommandée chez l'humain. Une atrophie de la zone glomérulée de la cortisosurrénale, considérée comme un effet pharmacologique, a été observée chez le rat à des valeurs d'exposition systémique à l'azilsartan inférieures à la dose maximale recommandée chez l'humain de 80 mg/jour. La réversibilité de l'atrophie de la zone glomérulée de la cortisosurrénale n'a pas été évaluée dans le cadre d'études non cliniques. Une diminution du poids du cœur a également été observée chez le rat et la souris traités par des doses répétées d'azilsartan médoxomil.

La diminution des paramètres liés aux globules rouges et du poids du cœur, ainsi que les modifications pathologiques dans les reins et l'estomac sont des effets auxquels on s'attend chez les animaux à la suite de l'antagonisme des récepteurs de type 1 (AT₁) de l'angiotensine II. Un supplément de solution saline a permis d'éliminer ou d'atténuer ces effets chez le rat.

Mutagénicité

Les résultats des tests d'aberrations structurelles étaient positifs pour l'azilsartan médoxomil, l'azilsartan et M-II lors de l'essai cytogénétique effectué à partir de cellules pulmonaires de hamster chinois. L'azilsartan médoxomil, l'azilsartan et M-II étaient dépourvus de potentiel génotoxique dans les tests de mutagénicité bactérienne (Ames); les résultats aux tests *in vitro* de mutation directe sur des cellules ovariennes de hamster chinois et de mutation génétique au locus *tk* mené sur des cellules de lymphome de souris étaient négatifs pour l'azilsartan; et les résultats aux tests de synthèse non programmée de l'ADN chez le rat et aux tests *in vivo* du micronoyau de la moelle osseuse chez la souris et/ou le rat étaient négatifs pour l'azilsartan médoxomil et l'azilsartan.

Pouvoir cancérigène / cancérogène

L'azilsartan médoxomil n'était pas cancérigène lorsqu'il a été évalué dans une étude de 26 semaines chez des souris transgéniques (Tg.rasH2) (dose maximale testée de 450 mg/kg/jour) et une étude de 2 ans chez des rats (dose maximale testée de 600 mg/kg/jour) avec des expositions systémiques à l'azilsartan 7 et 17 fois (souris mâles et femelles) et 25 et 28 fois (rats mâles et femelles) supérieures à l'exposition moyenne à l'azilsartan chez l'humain recevant la dose maximale recommandée chez l'humain (80 mg d'azilsartan médoxomil/jour).

Études sur la reproduction

L'azilsartan médoxomil n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, pour lesquelles l'exposition systémique (ASC) à l'azilsartan serait environ 30 fois supérieure à l'exposition à l'azilsartan médoxomil avec la dose maximale recommandée chez l'humain, qui est de 80 mg/jour.

Dans les études sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, on a observé des effets indésirables sur la viabilité des progénitures, un retard d'éruption des incisives et une dilatation du bassin avec hydronéphrose lorsque l'azilsartan médoxomil était administré à des rates gravides entre le jour 6 de la gestation et le jour 21 de la lactation à raison de 10 mg/kg/jour (marge d'exposition estimée 4,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain d'après les données sur l'ASC de rates non gravides). Des études semblables sur l'azilsartan chez le rat ont entraîné pour une génération une dilatation du bassin/uretère ($\geq 0,3$ mg/kg/jour), une diminution du poids corporel et de la survie et une augmentation de l'incidence des aspérités sur la surface rénale (≥ 10 mg/kg/jour), ainsi que des effets sur la reproduction pour une génération (30 mg/kg/jour).

L'azilsartan médoxomil n'était pas tératogène lorsqu'il était administré à des doses orales allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour à des rates gravides ou jusqu'à 50 mg/kg/jour à des lapines gravides. Cependant, une toxicité embryo-fœtale a été observée à des doses d'azilsartan médoxomil de 1 000 mg/kg/jour chez le rat (dilatation du bassin et côtes surnuméraires courtes) et de 50 mg/kg/jour chez le lapin (augmentation des pertes post-implantation, décès d'embryons et de fœtus et diminution du nombre de fœtus vivants), avec une exposition systémique à l'azilsartan aux doses « sans effet indésirable » (100 et 30 mg/kg/jour, respectivement) estimée à 20 et 9 fois celle à la dose maximale recommandée chez l'humain. Une toxicité embryo-fœtale a également été signalée chez le rat avec des doses d'azilsartan ≥ 30 mg/kg/jour (retard d'ossification des vertèbres caudales) et de 100 mg/kg/jour (diminution du poids corporel des fœtus mâles) et à 500 mg/kg/jour chez le lapin (augmentation des pertes post-implantation). L'azilsartan a traversé le placenta et a été trouvé dans les fœtus de rates gravides et a également été excrété dans le lait des rates en lactation.

RÉFÉRENCES

1. Bakris GL, Sica D, Weber M, White WB, Roberts A, Perez A, Cao C. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens* 2011;13(2):81-88.
2. White WB, Weber MA, Sica D, Bakris GL, Perez A, Cao C, Kupfer S. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinical blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertens* 2011;57:413-420.
3. Sica D, White WB, Weber MA, Bakris GL, Perez AP, Cao C, Handley A, Kupfer S. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:467-72.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
POUR LE CONSOMMATEUR**

PrEDARBI^{MD}

Comprimés d'azilsartan médoxomil

Lisez ceci attentivement avant de commencer à prendre EDARBI^{MD} et chaque fois que vous obtenez un renouvellement d'ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'EDARBI^{MD}. Parlez à votre médecin, infirmière ou pharmacien de votre affection et de votre traitement et demandez-leur s'il y a de nouveaux renseignements au sujet d'EDARBI^{MD}.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

EDARBI^{MD} abaisse la pression artérielle chez l'adulte.

EDARBI^{MD} peut être utilisé seul ou avec des diurétiques thiazidiques ou des inhibiteurs calciques.

Les effets de ce médicament :

EDARBI^{MD} est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On peut reconnaître un ARA en portant attention au nom de son ingrédient médicamenteux qui se termine par « SARTAN ».

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension. Il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre EDARBI^{MD} régulièrement, même si vous vous sentez bien.

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

Vous ne devez pas prendre EDARBI^{MD} si :

- vous êtes allergique à l'azilsartan médoxomil ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicamenteux de la préparation;
- vous avez déjà présenté une réaction allergique à un ARA (œdème de Quincke) avec enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou difficulté soudaine à respirer ou à avaler. N'oubliez pas de dire à votre médecin, infirmière ou pharmacien que cela vous est arrivé;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La prise d'EDARBI^{MD} pendant la grossesse peut causer des lésions ou même entraîner la mort du bébé;
- vous allaitez. On ignore si EDARBI^{MD} passe dans le lait maternel;
- vous prenez déjà un médicament servant à abaisser la pression artérielle qui contient de l'aliskirène (tel que Rasilez[®]) et vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie rénale.

L'ingrédient médicamenteux est :

Azilsartan médoxomil

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Croscarmellose sodique, acide fumarique, hydroxypropylcellulose, mannitol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et hydroxyde de sodium

Les formes posologiques sont :

Comprimés à 40 mg et à 80 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes – Grossesse
EDARBI^{MD} ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.
Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez EDARBI^{MD}, arrêtez le traitement et consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien le plus rapidement possible.

AVANT d'utiliser EDARBI^{MD}, parlez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien si :

- vous avez déjà présenté une réaction allergique à un médicament utilisé pour abaisser la pression artérielle, y compris des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
- vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valve cardiaque;
- vous avez subi une crise cardiaque ou un AVC;
- vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque;
- vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie du foie ou des reins;
- vous êtes en dialyse;
- vous êtes déshydraté ou vous présentez de la diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs;
- vous prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique épargnant le potassium (un diurétique particulier qui aide votre organisme à conserver le potassium);
- vous suivez un régime pauvre en sel;
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, tel que Rasilez[®], pour abaisser la pression artérielle. L'association de ce type de médicament et d'EDARBI^{MD} n'est pas recommandée;
- vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Vous pouvez reconnaître les IECA en portant attention au nom de l'ingrédient médicamenteux qui se termine par « PRIL »;
- vous avez moins de 18 ans.

Conduite automobile et utilisation de machines : Avant d'accomplir des tâches qui demandent une attention spéciale, attendez de savoir comment vous répondez à EDARBI^{MD}. Il est en effet possible que vous ayez des étourdissements, une sensation de tête légère ou que vous vous évanouissiez, surtout après avoir reçu votre première dose ou lorsque la dose de ce médicament est augmentée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Les produits suivants peuvent interagir avec EDARBI^{MD} :

- L'amlodipine, utilisée pour abaisser la pression artérielle ou traiter un type de douleur thoracique appelé angine de poitrine;

- Un agent qui augmente le taux sérique de potassium, comme un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique épargnant le potassium (un diurétique particulier);
- Le lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour réduire la douleur et l'enflure, comme l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib;
- Les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme le fluconazole et le kétoconazole;
- Les médicaments qui abaissent la pression artérielle, y compris les diurétiques, les produits contenant de l'aliskirène (comme Rasilez®) ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez EDARBI^{MD} exactement comme il vous est prescrit. Il est recommandé de prendre votre dose à la même heure chaque jour. EDARBI^{MD} peut être pris avec ou sans aliments.

Dose habituelle pour les adultes :

La dose recommandée est un comprimé à 40 mg une fois par jour. Si votre pression artérielle n'est pas bien maîtrisée, votre médecin peut augmenter la dose à 80 mg ou décider d'ajouter un autre médicament.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris trop d'EDARBI^{MD}, consultez immédiatement votre médecin, infirmière, pharmacien, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre votre dose au cours de la journée, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas une double dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Étourdissements;
- Somnolence, insomnie, fatigue;
- Éruption cutanée;
- Diarrhée, nausées, vomissements;
- Maux de tête;
- Maux de dos ou douleurs dans les jambes, crampes musculaires.

Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommode, parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien.

EDARBI^{MD} peut causer des anomalies des résultats d'analyses sanguines. Votre médecin décidera quand effectuer les tests sanguins et interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Faible pression artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère	✓	
	Augmentation des taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise généralisé		✓
	Battements cardiaques irréguliers	✓	
Peu fréquents	Infection des voies urinaires : augmentation de la fréquence, miction impérieuse, douleur lors de la miction, sang dans l'urine	✓	
	Réaction allergique (œdème de Quincke) : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer		✓
	Trouble rénal : changement de fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		✓
Rares	Trouble hépatique : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausée, vomissements, perte d'appétit		✓
	Œdème périphérique : enflure des jambes et des pieds	✓	
Très rares	Rhabdomyolyse : douleur musculaire que vous ne pouvez pas expliquer, sensibilité ou faiblesse musculaire, urine brun foncé		✓
	Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse		✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'EDARBI^{MD}, veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

EDARBI^{MD} doit être protégé de la lumière et de l'humidité. Entrez EDARBI^{MD}, à une température entre 15 °C et 30 °C.

Conservez EDARBI^{MD} dans le contenant d'origine que vous a remis votre pharmacien, votre infirmière ou votre médecin. Ne transférez pas EDARBI^{MD} dans un flacon ou un contenant différent.

Gardez EDARBI^{MD} et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SUSPECTÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à l'adresse : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MD} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir le présent document ainsi que la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur: Valeant Canada S.E.C. au 1-800-361-4261.

Le présent dépliant a été préparé par Valeant Canada S.E.C.
2150 boulevard St-Elzéar, ouest
Laval, Québec H7L 4A8
Canada

EDARBI^{MD} est une marque déposée de Takeda Pharmaceutical Company Limited utilisée sous licence par Valeant Canada S.E.C.

Dernière révision : 19 mai 2016