

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan Sandoz 75 mg comprimés pelliculés
Irbesartan Sandoz 150 mg comprimés pelliculés
Irbesartan Sandoz 300 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg d'irbésartan.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 6,14 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'irbésartan.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 12,28 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'irbésartan.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 24,56 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de 75 mg :

Comprimés pelliculés blancs, ovales, biconvexes, portant l'inscription '75' sur une face et munis d'une barre de cassure sur l'autre face.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Comprimés pelliculés de 150 mg :

Comprimés pelliculés blancs, ovales, biconvexes, portant l'inscription '150' sur une face et munis d'une barre de cassure sur l'autre face.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Comprimés pelliculés de 300 mg :

Comprimés pelliculés blancs, ovales, biconvexes, portant l'inscription '300' sur une face et munis d'une barre de cassure sur l'autre face.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Irbesartan Sandoz est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'hypertension essentielle.

Il est également indiqué pour le traitement de la maladie rénale chez les patients adultes souffrant d'hypertension et de diabète de type 2, dans le cadre d'un schéma antihypertenseur pharmacologique (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale et la dose d'entretien habituellement recommandées s'élèvent à 150 mg une fois par jour. L'irbésartan administré à la dose de 150 mg une fois par jour procure généralement un meilleur contrôle tensionnel sur 24 heures que la dose de 75 mg. Cependant, on peut envisager l'instauration du traitement avec 75 mg, en particulier chez les patients hémodialysés et chez les sujets âgés de plus de 75 ans.

Chez les patients insuffisamment contrôlés avec une dose de 150 mg une fois par jour, la dose d'irbésartan peut être portée à 300 mg, ou on peut ajouter d'autres agents antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1). En particulier, l'ajout d'un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide a montré un effet additif avec l'irbésartan (voir rubrique 4.5).

Chez les patients hypertendus diabétiques de type 2, le traitement sera instauré à la dose de 150 mg d'irbésartan une fois par jour, et titré jusqu'à 300 mg une fois par jour, qui constitue la dose d'entretien de choix pour le traitement des néphropathies.

La démonstration du bénéfice rénal de l'irbésartan chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 se base sur des études lors desquelles l'irbésartan a été utilisé en plus d'autres agents antihypertenseurs, le cas échéant, pour obtenir la tension artérielle cible (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Une dose initiale plus faible (75 mg) doit être envisagée chez les patients hémodialysés (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. On ne dispose pas d'expérience clinique chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Personnes âgées

Bien qu'on puisse envisager d'initier le traitement avec une dose de 75 mg chez les patients de plus de 75 ans, il n'est généralement pas nécessaire d'adapter la dose chez les sujets âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Irbesartan Sandoz chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.

Irbesartan Sandoz doit être pris une fois par jour, avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'utilisation concomitante d'Irbesartan Sandoz et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients ayant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Déplétion volumique intravasculaire

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première dose, chez les patients présentant une déplétion en volume et/ou en sodium due à un traitement diurétique intensif, une restriction du sel dans l'alimentation, des diarrhées ou des vomissements. De telles affections doivent être corrigées avant l'administration d'irbésartan.

Hypertension rénovasculaire

Il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale lorsque des patients souffrant d'une sténose bilatérale des artères rénales ou d'une sténose de l'artère d'un rein fonctionnel unique sont traités par des médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Bien que ceci ne soit pas documenté avec l'irbésartan, il faut s'attendre à un effet similaire avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

Lorsque l'irbésartan est utilisé chez des patients souffrant d'insuffisance rénale, un monitoring régulier de la kaliémie et de la créatinine sérique est recommandé. On n'a aucune expérience concernant l'administration d'irbésartan à des patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Patients hypertendus souffrant du diabète de type 2 et d'une néphropathie

Les effets de l'irbésartan sur les événements rénaux et cardiovasculaires n'étaient pas uniformes à travers tous les sous-groupes, dans une analyse faite sur une étude incluant des patients présentant des néphropathies avancées. En particulier, ils ont semblé être moins favorables chez les femmes et les sujets autres que de race blanche (voir rubrique 5.1).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il a été prouvé que l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmentait le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA, entraîné par l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène n'est donc par conséquent pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si un traitement par double blocage est considéré comme étant absolument nécessaire, son recours ne pourra se faire que sous la surveillance médicale étroite d'un spécialiste. Il conviendra également de réaliser des contrôles fréquents pour surveiller la fonction rénale, la quantité d'électrolytes dans le sang et la tension artérielle des patients.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

Hyperkaliémie

Comme c'est le cas avec les autres médicaments qui influencent le système rénine-angiotensine-aldostérone, une hyperkaliémie peut survenir durant le traitement par irbésartan, en particulier en cas d'insuffisance rénale, de protéinurie avérée due à une néphropathie diabétique et/ou d'insuffisance cardiaque. Un suivi étroit de la kaliémie est recommandé chez les patients à risque (voir rubrique 4.5).

Hypoglycémie

L'irbésartan peut induire une hypoglycémie, en particulier chez les patients diabétiques. Chez les patients traités par insuline ou antidiabétiques, une surveillance appropriée de la glycémie doit être envisagée ; un ajustement de la dose d'insuline ou des antidiabétiques peut être nécessaire lorsque cela est indiqué (voir rubrique 4.5).

Lithium

L'association de lithium et d'irbésartan n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Sténose aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme c'est le cas pour les autres vasodilatateurs, la prudence est de rigueur chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale ou de cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Aldostéronisme primaire

Les patients présentant un aldostéronisme primaire ne répondront généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire d'une inhibition du système rénine-angiotensine. Dès lors, l'utilisation d'irbésartan n'est pas recommandée.

Mises en garde générales

Chez les patients dont le tonus vasculaire et la fonction rénale dépendent essentiellement de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (p.ex. les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive sévère ou d'une affection rénale sous-jacente, y compris

une sténose de l'artère rénale), le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II qui influencent ce système a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie, ou rarement une insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.5). Comme c'est le cas avec tout agent antihypertenseur, une baisse excessive de la tension artérielle chez des patients souffrant de cardiopathie ischémique ou de maladies cardiovasculaires ischémiques peut entraîner un infarctus myocardique ou un accident vasculaire cérébral.

Utilisation chez les patients de race noire

Comme c'est le cas pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'irbésartan et les autres antagonistes de l'angiotensine abaissent apparemment moins bien la tension artérielle chez les personnes de race noire que chez les autres patients, ce qui pourrait être dû à une prévalence plus élevée d'hypertension à rénine basse chez la population hypertendue de race noire (voir rubrique 5.1).

Grossesse

Les antagonistes de l'angiotensine II (AIIRA) ne doivent pas être initiés pendant la grossesse. À moins que la poursuite du traitement par AIIRA ne soit essentielle, les patientes envisageant une grossesse doivent passer à des traitements antihypertenseurs alternatifs dont le profil de sécurité pendant la grossesse est établi. Lorsque la grossesse est diagnostiquée, le traitement par AIIRA sera arrêté immédiatement et, le cas échéant, on instaurera un traitement alternatif (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Irbesartan Sandoz contient du lactose et du sodium

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Population pédiatrique

L'irbésartan a été étudié chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 16 ans, mais les données actuelles sont insuffisantes pour en justifier l'utilisation chez les enfants tant que l'on ne dispose pas de données supplémentaires (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Diurétiques et autres agents antihypertenseurs

D'autres agents antihypertenseurs peuvent augmenter l'effet hypotenseur de l'irbésartan ; toutefois, l'irbésartan a été administré en toute sécurité avec d'autres agents antihypertenseurs, tels que bêtabloquants, antagonistes calciques à longue durée d'action et diurétiques thiazidiques. Un traitement antérieur avec des doses élevées de diurétiques peut entraîner une déplétion volumique et un risque d'hypotension lors de l'initiation du traitement par irbésartan (voir rubrique 4.4).

Produits à base d'aliskirène et inhibiteurs de l'ECA

Les résultats obtenus lors d'essais cliniques ont indiqué que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), entraîné par l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène, était lié à une

fréquence accrue d'événements indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et la diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), par rapport à lorsqu'un agent bloquant le SRAA est utilisé en monothérapie (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Suppléments de potassium et diurétiques d'épargne potassique

Sur la base de l'expérience relative à l'utilisation d'autres médicaments affectant le système rénine-angiotensine, l'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter la kaliémie (p.ex. héparine) peut entraîner des élévations du potassium sérique et n'est dès lors pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Lithium

Une élévation réversible des taux sériques de lithium et une toxicité ont été rapportées en cas d'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Jusqu'ici, des effets similaires ont été rapportés très rarement avec l'irbésartan. Dès lors, cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Si l'association s'avère nécessaire, un monitoring attentif des taux sériques de lithium est recommandé.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'association d'antagonistes de l'angiotensine II et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (c.-à-d. inhibiteurs COX-2 sélectifs, acide acétylsalicylique > 3 g/jour et AINS non sélectifs) peut entraîner une atténuation de l'effet antihypertenseur.

Comme c'est le cas avec les IEC, l'utilisation concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS peut entraîner un risque accru de détérioration de la fonction rénale - y compris la possibilité d'une insuffisance rénale aiguë - et une élévation de la kaliémie, en particulier chez les patients ayant une mauvaise fonction rénale préalable. L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les sujets âgés. Les patients doivent être correctement hydratés et il faut veiller à surveiller la fonction rénale après l'initiation du traitement concomitant, et régulièrement par la suite.

Informations supplémentaires au sujet des interactions avec l'irbésartan

Dans les études cliniques, la pharmacocinétique de l'irbésartan n'est pas affectée par l'hydrochlorothiazide. L'irbésartan est principalement métabolisé par le CYP2C9 et dans une moindre mesure par glucuronidation. On n'a pas observé d'interactions pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques significatives lorsque l'irbésartan a été administré en même temps que la warfarine, un médicament métabolisé par le CYP2C9. Les effets des inducteurs du CYP2C9 - comme la rifampicine - sur la pharmacocinétique de l'irbésartan n'ont pas été évalués. La pharmacocinétique de la digoxine n'était pas affectée par l'administration concomitante d'irbésartan.

Répaglinide

L'irbésartan a le potentiel d'inhiber l'OATP1B1. Dans une étude clinique, il a été rapporté que l'irbésartan augmentait la C_{max} et l'ASC du répaglinide (substrat de l'OATP1B1) de 1,8 fois et 1,3 fois, respectivement, lorsqu'il était administré 1 heure avant le répaglinide. Dans une autre étude aucune interaction pharmacocinétique pertinente n'a été rapportée lorsque les deux médicaments étaient administrés conjointement. Par conséquent, une adaptation de dose du traitement antidiabétique tel que le répaglinide peut être nécessaire (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'AIIRA n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'AIIRA est contre-indiquée pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Les preuves épidémiologiques relatives au risque de tératogénicité après l'exposition aux IEC durant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes ; on ne peut toutefois exclure une petite augmentation du risque. Bien qu'il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées au sujet du risque avec les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (AIIRA), des risques similaires peuvent exister pour cette classe de médicaments. À moins que la poursuite du traitement par AIIRA ne soit essentielle, les patientes envisageant une grossesse doivent passer à des traitements antihypertenseurs alternatifs dont le profil de sécurité pendant la grossesse est établi. Lorsque la grossesse est diagnostiquée, le traitement par AIIRA doit être arrêté immédiatement et, le cas échéant, on instaurera un traitement alternatif.

Une exposition à un traitement par ARAII pendant les deuxième et troisième trimestres provoque une toxicité fœtale humaine (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir aussi 5.3).

En cas d'exposition aux AIIRA à partir du deuxième trimestre de la grossesse, des contrôles échographiques de la fonction rénale et du crâne sont recommandés.

Les nouveau-nés dont les mères ont pris des AIIRA seront étroitement surveillés à la recherche d'hypotension (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Étant donné le manque d'informations disponibles à propos de l'utilisation d'Irbesartan Sandoz durant l'allaitement, Irbesartan Sandoz n'est pas recommandé et il est préférable d'opter pour des traitements alternatifs dont les profils de sécurité durant l'allaitement sont mieux établis, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

On ne sait pas si l'irbésartan ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain.

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez des rats ont montré l'excrétion d'irbésartan ou de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

Fertilité

L'irbésartan n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats traités et de leur descendance jusqu'au niveau de dose comportant les premiers signes de toxicité parentale (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sur la base de ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable qu'Irbesartan Sandoz influence l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte de la survenue possible de vertiges ou de fatigue durant le traitement.

4.8 Effets indésirables

Dans les études cliniques contre placebo menées chez des patients hypertendus, l'incidence globale des effets indésirables n'a pas présenté de différence entre l'irbésartan (56,2%) et le placebo (56,5%). Les arrêts de traitement dus à un effet indésirable clinique ou biologique ont été moins fréquents chez les patients traités par irbésartan (3,3%) que chez les patients sous placebo (4,5%). L'incidence des effets indésirables n'était pas liée à la dose (dans la fourchette posologique recommandée), au sexe, à l'âge, à la race ou à la durée du traitement.

Chez les patients hypertendus diabétiques ayant une microalbuminurie et une fonction rénale normale, des vertiges orthostatiques et une hypotension orthostatique ont été rapportés chez 0,5% des patients (c'est-à-dire, peu fréquemment), mais en excès par rapport au placebo.

Le tableau suivant présente les réactions médicamenteuses indésirables rapportées dans les études contre placebo, dans lesquelles 1965 patients hypertendus ont reçu de l'irbésartan. Les termes marqués d'un astérisque (*) renvoient aux réactions indésirables qui ont en outre été rapportées chez > 2% des patients hypertendus diabétiques avec insuffisance rénale chronique et protéinurie patente, et en excès par rapport au placebo.

La fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est définie en utilisant la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$); très rare ($\leq 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables rapportés en plus à partir de l'expérience post-commercialisation sont également repris. Ces effets indésirables émanent de rapports spontanés.

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	réactions d'hypersensibilité telles qu'angioœdème, éruption cutanée, urticaire, réaction anaphylactique, choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	hyperkaliémie, hypoglycémie
Affections du système nerveux	Fréquent	étourdissements, vertiges orthostatiques*
	Fréquence indéterminée	vertige, céphalée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquence indéterminée	bourdonnements d'oreilles
Affections cardiaques	Peu fréquent	tachycardie
Affections vasculaires	Fréquent	hypotension orthostatique*
	Peu fréquent	rougeur du visage

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	nausées/vomissements
	Peu fréquent	diarrhée, dyspepsie/pyrosis
	Fréquence indéterminée	dysgueusie
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	jaunisse
	Fréquence indéterminée	hépatite, fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	vascularite leucocytoclastique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	douleur musculo-squelettique*
	Fréquence indéterminée	arthralgie, myalgie (associée dans certains cas à une augmentation des taux plasmatiques de créatine kinase), crampes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée	altération de la fonction rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale chez des patients à risque (voir rubrique 4.4)
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	dysfonction sexuelle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	fatigue
	Peu fréquent	douleur dans la poitrine
Investigations	Très fréquent	une hyperkaliémie* s'est produite plus souvent chez les patients diabétiques traités par irbésartan que chez ceux traités par placebo. Chez les patients hypertendus diabétiques avec microalbuminurie et fonction rénale normale, une hyperkaliémie ($\geq 5,5$ mEq/l) s'est produite chez 29,4% des patients du groupe irbésartan 300 mg et chez 22% des patients du groupe placebo. Chez les patients hypertendus diabétiques avec insuffisance rénale chronique et protéinurie franche, une hyperkaliémie ($\geq 5,5$ mEq/l) s'est produite chez 46,3% des patients du groupe irbésartan et chez 26,3% des patients du groupe placebo.
	Fréquent	Des augmentations significatives de la créatine kinase plasmatique ont été observées fréquemment (1,7%) chez les sujets traités par irbésartan. Aucune de ces augmentations n'a été associée à des événements musculo-squelettiques cliniquement identifiables. Une diminution non cliniquement significative de l'hémoglobine* a été observée chez 1,7% des patients

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
		hypertendus présentant une néphropathie diabétique avancée traités par irbésartan.

Population pédiatrique

Dans une étude randomisée portant sur 318 enfants et adolescents hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les effets indésirables suivants se sont produits pendant la phase en double aveugle de 3 semaines: céphalée (7,9%), hypotension (2,2%), étourdissements (1,9%), toux (0,9%). Pendant la période ouverte de 26 semaines de cette étude, les anomalies biologiques les plus fréquemment observées ont été des augmentations de la créatinine (6,5%) et des taux de CK augmentés chez 2% des enfants recevant le produit.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

L'expérience chez des adultes exposés à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant 8 semaines n'a pas révélé de toxicité. On s'attend à ce que les manifestations les plus probables d'un surdosage soient l'hypotension et la tachycardie ; un surdosage pourrait également entraîner une bradycardie.

Prise en charge

On ne dispose pas d'informations spécifiques au sujet du traitement du surdosage d'irbésartan. Le patient sera attentivement surveillé, et le traitement sera symptomatique et de soutien. Les mesures suggérées incluent l'induction de vomissements et/ou un lavage gastrique. Du charbon activé peut être utile dans le cadre du traitement du surdosage. L'irbésartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents agissant sur le système rénine-angiotensine ; antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, simples.
Code ATC : C09CA04.

Mécanisme d'action

L'irbésartan est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1), actif par voie orale.

On s'attend à ce qu'il bloque toutes les actions de l'angiotensine II qui sont régulées par le récepteur AT₁, indépendamment de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine II.

L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (AT1) provoque une élévation des taux plasmatiques de rénine et d'angiotensine II et une diminution de la concentration plasmatique d'aldostérone. La kaliémie n'est pas significativement modifiée par l'irbésartan seul aux doses recommandées. L'irbésartan n'inhibe pas l'ECA (kininase II), une enzyme qui génère la formation d'angiotensine II et qui dégrade également la bradykinine en métabolites inactifs. L'irbésartan ne nécessite pas d'activation métabolique pour son activité.

Efficacité clinique

Hypertension

L'irbésartan abaisse la tension artérielle en entraînant une modification minimale de la fréquence cardiaque. La baisse de la tension artérielle est dose-dépendante avec une tendance vers un plateau aux doses supérieures à 300 mg, administrées une fois par jour. Des doses quotidiennes uniques de 150-300 mg abaissent la tension artérielle en position couchée ou assise de 8-13/5-8 mm Hg (systolique/diastolique) en moyenne à la 24e heure après la prise (vallée). Cette baisse est supérieure à celle observée avec le placebo.

La réduction maximale de la tension artérielle est obtenue dans les 3-6 heures après l'administration et l'effet hypotenseur se maintient pendant au moins 24 heures. À 24 heures, la réduction de la tension artérielle était égale à 60-70 % des pics correspondants de réponse diastolique et systolique aux doses recommandées. Une dose unique de 150 mg par jour entraînait des réponses similaires sur la tension artérielle 24 heures après la prise (vallée) et sur la tension artérielle moyenne sur 24 heures que la même dose répartie en 2 prises.

L'effet antihypertenseur de l'irbésartan est manifeste au bout de 1 à 2 semaines, l'effet maximal étant enregistré 4-6 semaines après le début du traitement. Les effets antihypertenseurs se maintiennent durant un traitement à long terme. Après l'arrêt du traitement, la tension artérielle retourne progressivement à sa valeur initiale. On n'a pas observé d'hypertension de rebond.

Les effets antihypertenseurs de l'irbésartan et des diurétiques thiazidiques sont additifs. Chez les patients qui ne sont pas contrôlés correctement par l'irbésartan seul, l'ajout d'une dose faible d'hydrochlorothiazide (12,5 mg) à l'irbésartan administré une fois par jour entraîne une baisse tensionnelle supplémentaire, ajustée pour le placebo, de 7-10/3-6 mm Hg à la vallée (systolique/diastolique).

L'efficacité de l'irbésartan n'est pas influencée par l'âge ou le sexe. Comme c'est le cas avec d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, les patients hypertendus de race noire répondent considérablement moins à une monothérapie par irbésartan. Lorsque l'irbésartan est administré concomitamment à une dose faible d'hydrochlorothiazide (p. ex. 12,5 mg par jour), la réponse antihypertensive obtenue chez les patients de race noire se rapproche de celle obtenue chez les patients de race blanche.

Il n'y a pas d'effet cliniquement important sur l'uricémie ou la sécrétion urinaire d'acide urique.

Population pédiatrique

La baisse de la tension artérielle avec des doses d'irbésartan titrées pour la cible de 0,5 mg/kg (faible), 1,5 mg/kg (moyenne) et 4,5 mg/kg (élevée) a été évaluée chez 318 enfants et adolescents hypertendus ou à risque (diabétiques, antécédents familiaux d'hypertension), âgés de 6 à 16 ans, sur une période de trois semaines. À la fin des trois semaines, la réduction moyenne par rapport au départ de la variable d'efficacité primaire, la tension artérielle systolique en position assise à la vallée (SeSBP), était de 11,7 mmHg (dose faible), 9,3 mmHg (dose moyenne), 13,2 mmHg (dose élevée). Aucune différence significative n'était apparente entre ces doses. Les modifications moyennes ajustées de la tension artérielle diastolique en position assise à la vallée (SeDBP) étaient les suivantes : 3,8 mmHg (dose

faible), 3,2 mmHg (dose moyenne), 5,6 mmHg (dose élevée). Au cours d'une période ultérieure de deux semaines au cours de laquelle les patients ont été à nouveau randomisés sous médicament actif ou placebo, les patients sous placebo présentaient des augmentations de 2,4 et 2,0 mmHg des valeurs de SeSBP et SeDBP contre des modifications de +0,1 et -0,3 mmHg, respectivement chez les patients recevant les trois doses différentes d'irbésartan (voir rubrique 4.2).

Hypertension et diabète de type 2 avec néphropathie

L'étude « Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) » montre que l'irbésartan ralentit la progression de l'atteinte rénale chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique et une protéinurie avérée. L'étude IDNT était une étude de morbi-mortalité, contrôlée, en double aveugle, comparant l'irbésartan, l'amlodipine et un placebo. Les effets à long terme (en moyenne 2,6 ans) de l'irbésartan sur la progression de l'atteinte rénale et sur la mortalité toutes causes ont été étudiés chez 1715 patients hypertendus diabétiques de type 2, ayant une protéinurie ≥ 900 mg/jour et une créatinine sérique variant entre 1,0-3,0 mg/dl. En fonction de la tolérance, les patients ont été titrés de 75 mg à une dose d'entretien de 300 mg d'irbésartan, de 2,5 mg à 10 mg d'amlodipine, ou mis sous placebo. Les patients de tous les groupes thérapeutiques recevaient en général entre 2 et 4 agents antihypertenseurs (p. ex. diurétiques, bêta-bloquants, alpha-bloquants) pour atteindre un objectif tensionnel prédéfini de $\leq 135/85$ mmHg ou une réduction de 10 mmHg de la tension artérielle systolique si la valeur initiale était > 160 mmHg. Soixante pour cent (60 %) des patients du groupe placebo ont atteint cet objectif tensionnel, contre 76 % et 78 % dans les groupes irbésartan et amlodipine, respectivement. L'irbésartan réduisait significativement le risque relatif du critère principal combiné : doublement de la créatinine sérique, insuffisance rénale terminale (ESRD) ou mortalité toutes causes. Approximativement 33 % des patients du groupe irbésartan ont atteint le critère principal combiné rénal, contre 39 % et 41 % dans les groupes placebo et amlodipine [réduction du risque relatif de 20 % par rapport au placebo ($p = 0,024$) et réduction du risque relatif de 23 % par rapport à l'amlodipine ($p = 0,006$)]. Lors de l'analyse individuelle des composants du critère principal, aucun effet sur la mortalité toutes causes n'a été observé, alors qu'on a observé une tendance positive en faveur d'une réduction de l'ESRD et d'une réduction significative du doublement de la créatinine sérique.

L'effet du traitement a été évalué dans des sous-groupes, tenant compte du sexe, de la race, de l'âge, de la durée du diabète, de la tension artérielle initiale, de la créatinine sérique et de l'albuminurie. Chez les femmes et les patients de race noire, qui représentaient respectivement 32 % et 26 % de la population totale de l'étude, le bénéfice rénal n'était pas évident, bien que les intervalles de confiance ne l'excluaient pas. De même que pour le critère secondaire constitué des événements cardiovasculaires fatals et non fatals, il n'y avait pas de différence entre les trois groupes sur la population totale, bien qu'on ait observé une augmentation de l'incidence d'IM non fatals chez les femmes et une diminution de l'incidence d'IM non fatals chez les hommes du groupe irbésartan par rapport au traitement impliquant le placebo. On a observé une augmentation de l'incidence d'IM non fatals et d'AVC chez les femmes dans le groupe de traitement comportant l'irbésartan par rapport au traitement impliquant l'amlodipine, alors que les hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque étaient réduites dans la population globale. Cependant, on n'a identifié aucun élément permettant d'expliquer ces constatations chez les femmes.

L'étude « Effects of irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2) » montre que l'irbésartan à la dose de 300 mg ralentit la progression vers une protéinurie avérée chez les patients présentant une microalbuminurie.

IRMA 2 était une étude de morbidité en double aveugle, contrôlée par placebo, conduite auprès de 590 patients souffrant de diabète de type 2, de microalbuminurie (30-300 mg/jour) et ayant une fonction rénale normale (créatinine sérique $\leq 1,5$ mg/dl chez les hommes et $< 1,1$ mg/dl chez les femmes). L'étude a examiné les effets à long terme (2 ans) de l'irbésartan sur la progression vers une protéinurie clinique (avérée) (taux d'excrétion urinaire d'albumine (UAER) > 300 mg/jour et augmentation de l'UAER d'au moins 30 % par rapport au départ). L'objectif tensionnel prédéfini était $\leq 135/85$ mmHg. D'autres antihypertenseurs (à l'exception des IEC, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et antagonistes calciques dihydropyridines) ont été ajoutés si nécessaire pour aider à atteindre l'objectif tensionnel. Alors qu'on a obtenu une tension artérielle similaire dans tous les groupes thérapeutiques, moins de sujets ont atteint le critère de protéinurie avérée dans le groupe irbésartan 300 mg (5,2 %) par rapport au groupe placebo (14,9 %) ou irbésartan 150 mg (9,7 %), démontrant ainsi une réduction de 70 % du risque relatif par rapport au placebo ($p = 0,0004$) pour la dose la plus élevée. On n'a pas observé d'amélioration concomitante du taux de filtration glomérulaire (GFR) au cours des trois premiers mois du traitement. Le ralentissement de la progression vers une protéinurie clinique était évident dès le troisième mois et s'est maintenu sur une période de 2 ans. La régression vers une normo-albuminurie (< 30 mg/jour) était plus fréquente dans le groupe irbésartan 300 mg (34 %) que dans le groupe placebo (21 %).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Deux importantes études randomisées contrôlées, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes), ont permis d'examiner le recours à l'association d'un inhibiteur de l'ECA avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II). L'étude ONTARGET a été menée chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, ou bien de diabète de type 2, accompagné de signes d'atteintes des organes cibles. L'étude VA NEPHON-D a, quant à elle, été menée auprès de patients souffrant de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont montré aucun effet positif significatif sur les troubles rénaux et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, tandis qu'un risque accru d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension a été observé par rapport à lorsque les patients suivaient une monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats étaient également pertinents pour les autres inhibiteurs de l'ECA et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) est une étude qui a été réalisée pour tester les avantages découlant de l'ajout de l'aliskirène à un traitement standard à base d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, chez les patients souffrant de diabète de type 2 et d'une maladie rénale chronique, ou d'une maladie cardiovasculaire, ou les deux. L'étude a pris fin de manière anticipée, étant donné que les patients étaient plus à même de présenter des effets indésirables. Des cas de décès d'origine cardiovasculaire et des crises cardiaques sont survenus plus fréquemment au sein du groupe prenant de l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo. De même, des événements indésirables, dont des événements indésirables graves (hyperkaliémie, hypotension et dysfonctionnement rénal) ont été observés plus fréquemment dans le groupe prenant de l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'irbésartan est bien absorbé après une administration orale : des études de la biodisponibilité absolue ont donné des valeurs d'environ 60-80 %. La prise concomitante d'aliments n'influence pas significativement la biodisponibilité de l'irbésartan.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques atteint environ 96 %, avec une liaison négligeable aux cellules sanguines. Le volume de distribution est de 53-93 litres.

Biotransformation

Après une administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ¹⁴C, 80-85 % de la radioactivité plasmatique circulante peut être attribués à l'irbésartan inchangé. L'irbésartan est métabolisé par le foie par glucuroconjugaison et oxydation. Le principal métabolite circulant est le glucuronide d'irbésartan (approximativement 6%). Des études *in vitro* indiquent que l'irbésartan est principalement oxydé par l'enzyme CYP2C9 du cytochrome P450 ; l'isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable.

Linéarité/non-linéarité

L'irbésartan présente une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose dans l'intervalle posologique de 10 à 600 mg. À des doses inférieures à 600 mg (deux fois la dose maximale recommandée), on a observé une augmentation moins que proportionnelle de l'absorption orale ; le mécanisme de ce phénomène est inconnu. Les pics de concentration plasmatique sont atteints 1,5-2 heures après l'administration orale. La clairance totale et la clairance rénale atteignent 157-176 et 3-3,5 ml/min, respectivement. La demi-vie d'élimination terminale de l'irbésartan est de 11-15 heures. Les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes dans les 3 jours après le début d'un traitement au moyen d'une dose quotidienne unique. On a observé une accumulation limitée d'irbésartan (< 20 %) dans le plasma après des administrations répétées d'une dose quotidienne unique. Dans une étude, on a observé des concentrations plasmatiques d'irbésartan un peu plus élevées chez les femmes hypertendues. Cependant, on ne notait pas de différence au niveau de la demi-vie et de l'accumulation de l'irbésartan. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les femmes. Les valeurs de l'AUC et de C_{max} d'irbésartan étaient également un peu plus importantes chez les sujets âgés (> 65 ans) que chez les sujets jeunes (18 - 40 ans). Cependant, la demi-vie terminale n'était pas significativement modifiée. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Élimination

L'irbésartan et ses métabolites sont éliminés par voie biliaire et rénale. Après une administration orale ou IV d'irbésartan marqué au ¹⁴C, environ 20 % de la radioactivité se retrouvent dans l'urine, le reste dans les fèces. Moins de 2 % de la dose sont excrétés dans l'urine sous forme d'irbésartan inchangé.

Populations spéciales

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'irbésartan a été évaluée chez 23 enfants hypertendus après l'administration de doses quotidiennes uniques et multiples d'irbésartan (2 mg/kg), allant jusqu'à une dose quotidienne maximale de 150 mg pendant quatre semaines. Parmi ces

23 enfants, 21 étaient évaluable en ce qui concerne la comparaison de la pharmacocinétique avec les adultes (douze enfants de plus de 12 ans, neuf enfants de 6 à 12 ans). Les résultats ont montré que la C_{max}, l'AUC et les vitesses de clairance étaient comparables aux résultats observés chez les patients adultes recevant 150 mg d'irbésartan par jour. On a observé une accumulation limitée d'irbésartan (18 %) dans le plasma en cas de répétition de l'administration quotidienne unique.

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas significativement modifiés chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou traités par hémodialyse. L'irbésartan n'est pas éliminé par hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas significativement modifiés chez les patients souffrant de cirrhose légère à modérée. On n'a pas conduit d'études chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune toxicité anormale systémique ou ciblée sur un organe n'a été mise en évidence aux posologies cliniquement significatives. Dans des études non cliniques de sécurité, des doses élevées d'irbésartan (≥ 250 mg/kg/jour chez les rats et ≥ 100 mg/kg/jour chez les macaques) ont entraîné une réduction des paramètres de la lignée rouge (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). À des doses très élevées (≥ 500 mg/kg/jour), l'irbésartan a induit des modifications dégénératives du rein (telles que néphrite interstitielle, distension tubulaire, présence de basophiles dans les tubules, augmentation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine) chez le rat et le macaque, que l'on considère secondaires aux effets hypotenseurs de la substance active et qui ont entraîné une diminution de la perfusion rénale. En outre, l'irbésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires (chez les rats à ≥ 90 mg/kg/jour, chez les macaques à ≥ 10 mg/kg/jour). L'action pharmacologique de l'irbésartan a été considérée responsable de toutes ces modifications. Aux doses thérapeutiques d'irbésartan dans l'espèce humaine, l'hyperplasie/hypertrophie des cellules rénales juxtaglomérulaires ne semble pas avoir de signification.

On n'a noté aucun signe de mutagénicité, clastogénicité ou cancérogène.

La fertilité et la performance reproductive n'ont pas été affectées dans les études portant sur des rats mâles et femelles, même avec des doses orales d'irbésartan induisant une certaine toxicité parentale (de 50 à 650 mg/kg/jour), y compris une mortalité à la dose la plus élevée. On n'a pas observé d'effets significatifs sur le nombre de corps jaunes, d'implantations ou de fœtus vivants. L'irbésartan n'a pas affecté la survie, le développement ou la reproduction chez les descendants. Les études animales indiquent que de l'irbésartan radiomarqué est détecté dans les fœtus de rats et de lapins. L'irbésartan est excrété dans le lait des rates allaitantes.

Les études conduites avec l'irbésartan chez des animaux ont montré des effets toxiques transitoires (augmentation de la formation de cavernes au niveau rénal, hydro-uretère ou œdème sous-cutané) chez les fœtus de rat. Ces effets se résolvaient après la naissance. Chez les lapins, on a noté des avortements ou des résorptions précoces aux doses provoquant une

toxicité maternelle significative, y compris une mortalité. On n'a pas observé d'effets tératogènes chez le rat ou le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Cellulose microcristalline silicifiée
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Macrogol 6000
Dioxyde de titane (E 171)
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Durée de conservation après la première ouverture :
Flacons : 3 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont présentés sous forme de plaquettes en OPA/Alu/PVC/Alu et en PVC/PVDC/Alu contenues dans une boîte en carton, ou dans des flacons en PEHD dotés d'un bouchon à vis en PP.

Plaquette : 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimés pelliculés.

Plaquette unitaire : 56x1, 100x1 comprimés pelliculés.

Flacon : 100, 250 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

75 mg: Flacon: BE344881
75 mg: OPA/Al/PVC/Al plaquette: BE344897
75 mg: PVC/PVDC/Al plaquette: BE344906

150 mg: Flacon: BE344915
150 mg: OPA/Al/PVC/Al plaquette: BE344924
150 mg: PVC/PVDC/Al plaquette: BE344933

300 mg: Flacon: BE344942
300 mg: OPA/Al/PVC/Al plaquette: BE344951
300 mg: PVC/PVDC/Al plaquette: BE344967

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 juillet 2009

Date de dernier renouvellement : 23 avril 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2021

Date d'approbation du texte : 03/2023