

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irbesartan EG 150 mg comprimés pelliculés  
Irbesartan EG 300 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de 150 mg contient 150 mg d'irbésartan.  
Chaque comprimé pelliculé de 300 mg contient 300 mg d'irbésartan.

#### Excipient à effet connu:

Chaque comprimé pelliculé de 150 mg contient 34,16 mg de lactose monohydraté.  
Chaque comprimé pelliculé de 300 mg contient 68,32 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Les comprimés pelliculés de 150 mg sont blancs, biconvexes, de forme ovale et d'une longueur approximative de 13 mm.  
Les comprimés pelliculés de 300 mg sont blancs, biconvexes, de forme ovale et d'une longueur approximative de 16 mm.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Irbesartan EG est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Il est également indiqué dans le traitement de l'atteinte rénale chez les patients adultes hypertendus diabétiques de type 2, dans le cadre de la prise en charge par un médicament antihypertenseur (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Ce médicament est disponible en 2 dosages: 150 mg et 300 mg. La posologie initiale et d'entretien habituelle recommandée est de 150 mg en une prise par jour. Irbesartan EG permet généralement un meilleur contrôle de la tension artérielle sur 24 heures à la dose de 150 mg une fois par jour qu'à la dose de 75 mg. Cependant, l'initiation du traitement avec 75 mg par jour pourra être envisagée, en particulier chez les patients hémodialisés et chez les sujets âgés de plus de 75 ans.

Chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose de 150 mg une fois par jour, la posologie d'Irbesartan EG peut être augmentée jusqu'à 300 mg ou d'autres agents antihypertenseurs peuvent être ajoutés (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1). En particulier, il a été démontré que l'addition d'un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide a un effet additif avec l'irbésartan (voir rubrique 4.5).

Chez les patients hypertendus et diabétiques de type 2, le traitement doit être initié à la dose de 150 mg d'irbésartan une fois par jour et être augmenté jusqu'à 300 mg une fois par jour, dose d'entretien recommandée pour le traitement de la maladie rénale.

La démonstration du bénéfice rénal de l'irbésartan chez les patients hypertendus et diabétiques de type 2 est basée sur des études dans lesquelles l'irbésartan a été utilisé, si nécessaire, en addition à d'autres antihypertenseurs pour atteindre un objectif tensionnel (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Une dose de départ plus faible (75 mg) devra être envisagée pour les patients sous hémodialyse (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

#### *Personne âgée*

Bien qu'il y ait lieu d'envisager d'initier le traitement avec une dose de 75 mg chez les patients âgés de plus de 75 ans, aucune adaptation posologique n'est habituellement nécessaire chez le sujet âgé.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de l'irbésartan chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

### Mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (p. ex. un verre d'eau). (Le comprimé peut être pris pendant ou en dehors des repas).

## **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'association d'irbésartan à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Hypovolémie

Une hypotension symptomatique, en particulier après la première dose, peut survenir chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée suite à un traitement diurétique intensif, une alimentation hyposodée, une diarrhée ou des vomissements. Ces anomalies 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 présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle sur rein fonctionnel unique sont traités avec des médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone. Bien que cela n'ait pas été documenté avec l'irbésartan, un phénomène similaire est à prévoir avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

### Insuffisance rénale et transplantation rénale

Quand l'irbésartan est utilisé chez des patients insuffisants rénaux, un contrôle périodique des taux de potassium et de créatinine sérique est recommandé. Il n'y a pas d'expérience concernant l'administration d'irbésartan à des patients ayant eu une transplantation rénale récente.

#### Patients hypertendus et diabétiques de type 2 ayant une maladie rénale

Dans une analyse réalisée dans le cadre d'une étude sur des patients ayant une maladie rénale avancée, les effets de l'irbésartan à la fois sur les événements rénaux et cardiovasculaires n'ont pas été uniformes dans tous les sous-groupes. En particulier, ils se sont révélés moins favorables chez les femmes et les patients non blancs (voir rubrique 5.1).

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARAI) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, ARAII ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Les IEC et les ARAII ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

#### Hyperkaliémie

Comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, une hyperkaliémie peut survenir durant le traitement par irbésartan, surtout en présence d'une insuffisance rénale, d'une protéinurie avérée due à une maladie rénale diabétique et/ou d'une insuffisance cardiaque. Il est recommandé de suivre de près le potassium sérique chez les patients à risque (voir rubrique 4.5).

#### Hypoglycémie

Irbesartan 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 du lithium et de l'irbésartan est déconseillée (voir rubrique 4.5).

#### Sténose de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

Comme avec les autres vasodilatateurs, une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

#### Aldostéronisme primaire

Les patients atteints d'aldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. Par conséquent, l'utilisation de l'irbésartan n'est pas recommandée.

#### Angioedème intestinal

Des angioedèmes intestinaux ont été rapportés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II y compris l'irbésartan (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angioedème intestinal est diagnostiqué, l'irbésartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

#### Général

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex.: les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, dont la sténose des artères rénales), le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II agissant sur ce système a été associé à une hypotension aiguë, une azotémie, une oligurie ou, rarement, une insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.5). Comme avec n'importe quel agent antihypertenseur, une baisse excessive de la tension artérielle chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Comme observé avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'irbésartan et les autres antagonistes de l'angiotensine semblent moins efficaces pour baisser la tension artérielle chez les sujets noirs que chez les sujets non noirs, probablement à cause d'une plus forte prévalence de taux de rénine bas parmi la population hypertendue noire (voir rubrique 5.1).

#### Grossesse

Un traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) ne doit pas être initié durant la grossesse. A moins que la poursuite du traitement par ARAII ne soit considérée comme essentielle, il est recommandé de remplacer le traitement des patientes qui envisagent une grossesse par un traitement antihypertenseur alternatif ayant un profil de sécurité établi pour une administration durant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

#### Patients pédiatriques

L'irbésartan a été étudié chez des populations pédiatriques de 6 à 16 ans mais les données actuelles sont insuffisantes pour soutenir une extension de l'utilisation chez l'enfant jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2).

#### Excipients:

Lactose: Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose (ex.: galactosémie) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Sodium:

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

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

#### Diurétiques et autres antihypertenseurs

D'autres agents antihypertenseurs peuvent augmenter les effets hypotenseurs de l'irbésartan. Cependant, l'irbésartan a été associé sans problème à d'autres antihypertenseurs tels que des bêtabloquants, des bloqueurs des canaux calciques à longue durée d'action et des diurétiques thiazidiques. Un traitement antérieur par des diurétiques à une dose élevée peut provoquer une hypovolémie et un risque d'hypotension lorsqu'un traitement par irbésartan est initié (voir rubrique 4.4).

#### Produits contenant de l'aliskiren ou un IEC

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

#### Suppléments en potassium et diurétiques d'épargne potassique

Sur la base de l'expérience acquise avec l'utilisation d'autres médicaments affectant le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments en potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium sérique (p. ex.: héparine) peut entraîner une augmentation du potassium sérique et est donc déconseillée (voir rubrique 4.4).

#### Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations de lithium sérique et de la toxicité ont été rapportées en cas d'administration concomitante de lithium avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. A ce jour, des effets similaires ont été très rarement rapportés avec l'irbésartan. Par conséquent, cette association est déconseillée (voir rubrique 4.4). Si l'association se révèle nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée.

#### Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Lorsque les antagonistes de l'angiotensine II sont administrés en même temps que des anti-inflammatoires non stéroïdiens (c'est-à-dire les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et les AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire.

Comme avec les inhibiteurs de l'ECA, l'utilisation concomitante des antagonistes de l'angiotensine II et des AINS peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale, avec une possibilité d'insuffisance rénale aiguë et une augmentation du potassium sérique, en particulier chez les patients présentant une fonction rénale préexistante altérée. L'association devra être administrée avec prudence, surtout chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation du traitement concomitant, puis de façon périodique.

#### Répaglinide

L'irbésartan a le potentiel d'inhiber l'OATP1B1. Dans une étude clinique, il a été rapporté que l'irbésartan augmentait la C<sub>max</sub> 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).

#### Autres informations sur les interactions de l'irbésartan

Dans les études cliniques, la pharmacocinétique de l'irbésartan n'a pas été affectée par l'hydrochlorothiazide. L'irbésartan est principalement métabolisé par le CYP2C9 et, dans une moindre mesure, par glucuronidation. Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique significative n'a été observée lorsque l'irbésartan a été administré en même temps que la warfarine, un médicament métabolisé par le CYP2C9. Les effets des inducteurs du CYP2C9 tels que la rifampicine sur la pharmacocinétique de l'irbésartan n'ont pas été évalués. La pharmacocinétique de la digoxine n'a pas été altérée par l'administration simultanée d'irbésartan.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

L'utilisation des ARAII est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des ARAII est contre-indiquée durant les 2e et 3e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les preuves épidémiologiques relatives au risque de tératogénicité après une exposition aux inhibiteurs de l'ECA lors du 1er trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes. Cependant, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Bien qu'il n'existe pas de données épidémiologiques contrôlées sur le risque induit par l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), des risques similaires pourraient exister pour cette classe de médicaments. A moins que la poursuite du traitement par ARAII soit considérée comme essentielle, il est

recommandé de remplacer le traitement des patientes qui envisagent une grossesse par un traitement antihypertenseur alternatif ayant un profil de sécurité établi pour une administration durant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être débuté.

L'exposition à un traitement par ARAII durant les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres est connue pour entraîner une fœtotoxicité humaine (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification crânienne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARAII à partir du 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie de la fonction rénale et du crâne.

Les nouveaux-nés dont la mère a pris des ARAII doivent être surveillés de près pour l'hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### Allaitement

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation d'irbésartan durant l'allaitement, l'irbésartan n'est pas recommandé. Il est préférable d'utiliser des traitements alternatifs ayant un profil de sécurité mieux établi au cours de l'allaitement, en particulier pour l'allaitement des nouveaux-nés ou des prématurés.

On ignore si l'irbésartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel de l'être humain.

Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez le rat ont montré que l'irbésartan ou ses métabolites sont excrétés dans le lait (voir rubrique 5.3).

#### Fertilité

L'irbésartan n'a pas présenté d'effets sur la fertilité des rats traités et leurs descendance jusqu'aux doses induisant 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**

En se basant sur ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que l'irbésartan affecte l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il faudra tenir compte du fait que des vertiges ou de la fatigue peuvent survenir lors du traitement.

### **4.8 Effets indésirables**

Lors d'essais contrôlés contre placebo et réalisés sur des patients hypertendus, l'incidence globale des effets indésirables ne différait pas selon qu'il s'agissait du groupe traité par irbésartan (56,2%) ou du groupe recevant un placebo (56,5%). Les interruptions de traitement dues à des effets indésirables d'ordre clinique ou biologique étaient moins fréquentes chez les patients traités par irbésartan (3,3%) que chez les patients sous placebo (4,5%). L'incidence des effets indésirables était indépendante de la posologie (dans la fourchette des posologies recommandées), du sexe, de l'âge, de la race ou de la durée du traitement.

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

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables qui ont été rapportés au cours des essais contrôlés contre placebo, dans lesquels 1965 patients hypertendus ont reçu de l'irbésartan. Les termes marqués d'une étoile (\*) font référence aux effets indésirables rapportés en plus chez > 2% des patients hypertendus et diabétiques ayant une insuffisance rénale chronique et une protéinurie avérée, et en excès par rapport au placebo.

La fréquence des effets indésirables repris ci-dessous est définie selon la convention suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables supplémentaires rapportés après commercialisation sont également listés. Ces effets indésirables proviennent des déclarations spontanées.

***Affections hématologiques et du système lymphatique***

Fréquence indéterminée: Anémie, thrombocytopénie

***Affections du système immunitaire***

Fréquence indéterminée: Réactions d'hypersensibilité, telles angio-œdème, rash, urticaire, réaction anaphylactique, choc anaphylactique

***Troubles du métabolisme et de la nutrition***

Fréquence indéterminée: Hyperkaliémie, hypoglycémie

***Affections du système nerveux***

Fréquent: Sensation de vertige, vertige orthostatique\*

Fréquence indéterminée: Vertige, céphalée

***Affections de l'oreille et du labyrinthe***

Fréquence indéterminée: Acouphène

***Affections cardiaques***

Peu fréquent: Tachycardie

***Affections vasculaires***

Fréquent: Hypotension orthostatique\*

Peu fréquent: Bouffée vasomotrice

***Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales***

Peu fréquent: Toux

***Affections gastro-intestinales***

Fréquent: Nausées/vomissements

Peu fréquent: Diarrhée, dyspepsie/brûlure d'estomac

Rare : Angioedème intestinal

Fréquence indéterminée: Dysgueusie

***Affections hépatobiliaires***

Peu fréquent: Jaunisse

Fréquence indéterminée: Hépatite, anomalie de la fonction hépatique

***Affections de la peau et du tissu sous-cutané***

Fréquence indéterminée: Vascularite leukocytoclasique

***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), crampe musculaire

### ***Affections du rein et des voies urinaires***

Fréquence indéterminée: Altération de la fonction rénale y compris des cas d'insuffisance rénale chez les 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 thoracique

### ***Investigations:***

Très fréquent: Une hyperkaliémie\* est survenue plus souvent chez les patients diabétiques traités par irbésartan que chez ceux traités par placebo. Chez les patients hypertendus et diabétiques ayant une microalbuminurie et une fonction rénale normale, une hyperkaliémie ( $\geq 5,5$  mEq/L) est survenue chez 29,4% des patients du groupe irbésartan 300 mg et chez 22% des patients du groupe placebo. Chez les patients hypertendus et diabétiques ayant une insuffisance rénale chronique et une protéinurie avérée, une hyperkaliémie ( $\geq 5,5$  mEq/L) est survenue chez 46,3% des patients du groupe irbésartan et 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 cliniques identifiables. Chez 1,7% des patients hypertendus ayant une maladie rénale diabétique avancée traitée par irbésartan, une diminution de l'hémoglobine\* non significative sur le plan clinique a été observée.

### **Population pédiatrique:**

Dans une étude randomisée sur 318 enfants et adolescents hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les effets indésirables liés au traitement survenus durant la phase en double aveugle de 3 semaines sont les suivants: céphalées (7,9%), hypotension (2,2%), vertiges (1,9%), toux (0,9%). Dans la période en ouvert de 26 semaines de cette étude, les anomalies biologiques les plus fréquemment observées ont été des augmentations de la créatinine (6,5%) et des valeurs de CK chez 2% des enfants recevant le médicament.

### **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:

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

### **4.9 Surdosage**

### Symptômes

L'expérience relative à l'exposition d'adultes à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant 8 semaines n'a révélé aucune toxicité. Les signes les plus probables d'un surdosage seraient une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie pourrait également survenir en cas de surdosage.

### Traitement

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement en cas de surdosage par irbésartan. Le patient doit être placé sous étroite surveillance et le traitement devrait être symptomatique et de soutien. Des mesures telles que l'induction de vomissements et/ou le lavage gastrique sont suggérées. Le charbon activé peut être utile dans le traitement du surdosage. L'irbésartan n'est pas hémodialysable.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: antagonistes de l'angiotensine II, simple.  
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. Il doit bloquer tous les effets de l'angiotensine II, faisant intervenir 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 augmentation des taux plasmatiques de rénine et des taux d'angiotensine II et une baisse de la concentration plasmatique d'aldostérone. Les taux de potassium sérique ne sont pas modifiés de façon significative par l'irbésartan seul aux doses recommandées. L'irbésartan n'inhibe pas l'ECA (kininase II), enzyme qui génère l'angiotensine II et qui dégrade également la bradykinine en métabolites inactifs. L'irbésartan ne nécessite pas une activation métabolique pour être actif.

### Efficacité clinique:

#### Hypertension

L'irbésartan abaisse la tension artérielle en entraînant des changements minimes de la fréquence cardiaque. La baisse de la tension artérielle est dose-dépendante pour les doses prises une fois par jour, avec une tendance vers un plateau aux doses supérieures à 300 mg. Des doses de 150 à 300 mg, en une prise quotidienne, réduisent les valeurs de la tension artérielle, en position couchée ou assise, en moyenne de 8-13/5-8 mmHg (systolique/diastolique) à la 24<sup>e</sup> heure après la prise (vallée). Cette baisse est supérieure à celle observée sous placebo.

La baisse maximale de la tension artérielle est obtenue dans les 3 à 6 heures après l'administration. L'effet antihypertenseur se maintient pendant au moins 24 heures. A 24 heures, la baisse de la tension artérielle était de 60 à 70% des valeurs diastolique et systolique maximales correspondantes aux doses recommandées. Les effets d'une dose de 150 mg, en une prise par jour, 24 heures après la prise (vallée) et en moyenne sur 24 heures étaient similaires à ceux de la même dose répartie en deux prises par jour.

L'effet antihypertenseur de l'irbésartan se manifeste en une à deux semaines, l'effet maximal étant observé quatre à six semaines après le début du traitement. Les effets antihypertenseurs se maintiennent lors des traitements à long terme. La tension artérielle revient progressivement à son état initial après l'arrêt du traitement. Aucun effet rebond de l'hypertension n'a été observé.

Les effets antihypertenseurs de l'irbésartan et des diurétiques de type thiazidiques sont additifs. Chez les patients qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par l'irbésartan seul, l'addition d'une faible dose d'hydrochlorothiazide (12,5 mg) à l'irbésartan en une prise quotidienne produit une baisse plus

importante de la tension artérielle, ajustée par rapport au placebo, 24 heures après la prise (vallée), de 7-10/3-6 mm Hg (systolique/diastolique).

L'efficacité de l'irbésartan est indépendante de l'âge ou du sexe. Comme pour d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, les patients noirs hypertendus présentent une réponse notablement moindre à l'irbésartan administré seul. Quand l'irbésartan est administré en association avec une faible dose d'hydrochlorothiazide (p. ex.: 12,5 mg par jour), la réponse antihypertensive des patients noirs rejoint celle des patients blancs.

Il n'y a pas d'effet cliniquement significatif sur l'uricémie ou sur l'uricurie.

#### Population pédiatrique

La baisse de la tension artérielle avec des doses cibles titrées d'irbésartan de 0,5 mg/kg (faible), 1,5 mg/kg (moyenne) et 4,5 mg/kg (forte) 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. A la fin des trois semaines, la baisse moyenne par rapport à la valeur initiale du critère principal d'efficacité, la tension artérielle systolique en position assise à la vallée (PAS ass), était de 11,7 mmHg (faible dose), 9,3 mmHg (dose moyenne) et 13,2 mmHg (forte dose). Aucune différence significative entre ces doses n'a été mise en évidence. La modification moyenne ajustée de la tension artérielle diastolique en position assise à la vallée (PAD ass) était la suivante: 3,8 mmHg (faible dose), 3,2 mmHg (dose moyenne) et 5,6 mmHg (forte dose). Sur une période ultérieure de deux semaines pendant laquelle les patients ont été re-randomisés soit sous le médicament actif, soit sous le placebo, les patients sous placebo ont eu une augmentation de la PAS ass de 2,4 mmHg et de la PAD ass de 2,0 mmHg, comparée à une modification de +0,1 et -0,3 mmHg respectivement pour les patients sous irbésartan à toutes les doses (voir rubrique 4.2).

#### Hypertension et diabète de type 2 avec maladie rénale:

L'étude 'Irbésartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)' montre que l'irbésartan ralentit la progression de la maladie rénale chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique et une protéinurie avérée. L'IDNT était une étude de morbidité et de mortalité réalisée en double aveugle et contrôlée, comparant l'irbésartan, l'amlodipine et un placebo. Les effets à long terme (en moyenne 2,6 ans) d'irbésartan sur la progression de la maladie rénale et la mortalité toute cause ont été étudiés chez 1715 patients hypertendus et diabétiques de type 2 ayant une protéinurie  $\geq 900$  mg/jour et une créatininémie comprise entre 1,0 et 3,0 mg/dl. Les patients ont reçu des doses progressives, en fonction de la tolérance, de 75 mg jusqu'à une dose d'entretien de 300 mg d'irbésartan, de 2,5 mg jusqu'à une dose de 10 mg d'amlodipine, ou un placebo. Dans tous les groupes de traitement, les patients ont typiquement reçu 2 à 4 antihypertenseurs (p. ex.: diurétiques, bêtabloquants, alpha-bloquants) afin d'atteindre un objectif tensionnel prédéfini de  $\leq 135/85$  mmHg ou une réduction de 10 mmHg de la tension systolique si celle-ci était au départ  $>160$  mmHg. Soixante pour cent (60%) des patients du groupe placebo ont atteint cet objectif tensionnel, alors que ce chiffre était de respectivement 76% et 78% dans les groupes irbésartan et amlodipine. L'irbésartan a réduit significativement le risque relatif du critère principal combiné du doublement de la créatininémie, de l'insuffisance rénale terminale (IRT) ou de la mortalité toute cause. Environ 33% des patients du groupe irbésartan ont atteint le critère principal combiné rénal, comparativement à 39% et 41% dans les groupes placebo et amlodipine [réduction du risque relatif de 20% contre placebo ( $p=0,024$ ) et réduction du risque relatif de 23% par rapport à l'amlodipine ( $p=0,006$ )]. Lors de l'analyse des composants individuels du critère principal, aucun effet sur la mortalité toute cause n'a été observé, alors qu'une tendance positive sur la réduction de l'IRT et une réduction significative du doublement de la créatininémie ont été observées.

L'effet du traitement a été évalué dans des sous-groupes en fonction du sexe, de la race, de l'âge, de la durée du diabète, de la tension artérielle de départ, de la créatininémie et du taux d'albuminurie. Chez les femmes et dans le sous-groupe des patients noirs, qui représentaient respectivement 32% et 26% de la population totale de l'étude, le bénéfice rénal n'a pas été clairement mis en évidence, bien que les intervalles de confiance ne l'excluent pas. En ce qui concerne le critère secondaire d'événements cardiovasculaires mortels et non mortels, il n'y a pas eu de différence entre les trois groupes sur la population totale, bien qu'une augmentation de l'incidence d'infarctus du myocarde non mortels ait été

observée chez les femmes et qu'une diminution de l'incidence d'infarctus du myocarde non mortels ait été observée chez les hommes dans le groupe irbésartan par rapport au traitement par placebo. Une augmentation de l'incidence d'infarctus du myocarde non mortels et d'accidents vasculaires cérébraux a été observée chez les femmes dans le groupe de traitement basé sur l'irbésartan, contrairement au groupe de traitement basé sur l'amlodipine, alors que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont diminué pour la population globale. Toutefois, aucune explication particulière de ces résultats chez la femme n'a été identifiée.

L'étude "*Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)*" montre que l'irbésartan 300 mg retarde la progression vers une protéinurie avérée chez les patients ayant une microalbuminurie. L'IRMA 2 était une étude de morbidité réalisée en double aveugle, contrôlée contre placebo et réalisée chez 590 patients ayant un diabète de type 2, une microalbuminurie (30-300 mg/jour) et une fonction rénale normale (créatinémie  $\leq 1,5$  mg/dl chez les hommes et  $< 1,1$  mg/dl chez les femmes). L'étude a évalué les effets à long terme (2 ans) de l'irbésartan sur la progression vers une protéinurie clinique (avérée) (taux d'excrétion urinaire d'albumine (TEUA)  $> 300$  mg/jour et augmentation du TEUA d'au moins 30% de la valeur de départ). L'objectif tensionnel prédéfini était  $\leq 135/85$  mmHg. D'autres antihypertenseurs (à l'exception des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et des bloquants calciques dihydropyridines) ont été ajoutés si besoin afin d'atteindre l'objectif tensionnel. Alors qu'une tension artérielle comparable a été atteinte dans tous les groupes de traitement, moins de patients ont atteint le critère de protéinurie avérée dans le groupe irbésartan 300 mg (5,2%) que dans les groupes placebo (14,9%) ou irbésartan 150 mg (9,7%), ce qui démontre une diminution du risque relatif de 70% versus placebo ( $p=0,0004$ ) pour la dose plus élevée. Une amélioration concomitante du taux de filtration glomérulaire (TFG) n'a pas été observée pendant les trois premiers mois de traitement. Le ralentissement de la progression vers une protéinurie clinique a été évident dès le troisième mois et s'est poursuivi sur une période de 2 ans. Une régression vers une albuminurie normale ( $< 30$  mg/jour) a été plus fréquente dans le groupe irbésartan 300 mg (34%) que dans le groupe placebo (21%).

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

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

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

### Distribution

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

### Biotransformation

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

### Linéarité/non-linéarité

L'irbésartan présente une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose dans une fourchette de 10 à 600 mg. A des doses supérieures à 600 mg (deux fois la dose maximale recommandée), une augmentation moins que proportionnelle de l'absorption orale a été observée; la cause en est inconnue. Les pics de concentration plasmatique sont atteints 1,5 à 2 heures après administration orale. La clairance totale et la clairance rénale sont respectivement de 157-176 et 3-3,5 ml/min. La demi-vie d'élimination terminale de l'irbésartan est de 11-15 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les trois jours après le début d'un traitement en une seule prise par jour. Une accumulation limitée d'irbésartan (< 20%) est observée dans le plasma après administration répétée d'une dose unique par jour. Dans une étude, des concentrations plasmatiques d'irbésartan un peu plus élevées ont été observées chez des femmes hypertendues. Cependant, il n'y a pas eu de différence concernant la demi-vie et l'accumulation d'irbésartan. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez la femme. Les valeurs des ASC et  $C_{\text{max}}$  de l'irbésartan étaient aussi légèrement plus élevées chez les sujets âgés ( $\geq 65$  ans) que chez les sujets jeunes (18 - 40 ans). Cependant, la demi-vie terminale n'a pas été modifiée de manière significative. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez la personne âgée.

### Élimination

L'irbésartan et ses métabolites sont éliminés par voie biliaire et rénale. Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au  $^{14}\text{C}$ , environ 20% de la radioactivité sont retrouvés dans les urines, la radioactivité restante se retrouvant dans les fèces. Une quantité inférieure à 2% de la dose est excrétée dans les urines sous forme d'irbésartan inchangé.

### Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'irbésartan a été évaluée chez 23 enfants hypertendus après l'administration de doses d'irbésartan quotidiennes uniques et multiples (2 mg/kg) jusqu'à une dose quotidienne maximale de 150 mg pendant quatre semaines. Parmi ces 23 enfants, 21 étaient évaluable pour une comparaison avec les données pharmacocinétiques chez l'adulte (douze enfants de plus de 12 ans, neuf enfants entre 6 et 12 ans). Les résultats ont montré que le  $C_{\text{max}}$ , l'ASC et les taux de clairance étaient comparables à ceux observés chez les adultes recevant 150 mg d'irbésartan par jour. Une accumulation limitée d'irbésartan (18%) dans le plasma a été observée avec des doses répétées en une prise par jour.

### Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas modifiés de façon significative chez les insuffisants rénaux ou chez les patients soumis à une hémodialyse. L'irbésartan n'est pas épuré par hémodialyse.

### Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas modifiés de façon significative chez les patients présentant une cirrhose du foie légère à modérée.

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients ayant une 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 appropriées. Dans les études non cliniques de sécurité, de fortes doses d'irbésartan ( $\geq 250$  mg/kg/jour chez le rat et  $\geq 100$  mg/kg/jour chez le macaque) ont causé une réduction des paramètres des globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). A très forte dose ( $\geq 500$  mg/kg/jour), 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) ont été causées par l'irbésartan chez le rat et le macaque. Ces effets sont considérés comme étant secondaires aux effets hypotenseurs du médicament, qui ont entraîné la diminution de la perfusion rénale. De plus, l'irbésartan a entraîné une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires (chez le rat, à  $\geq 90$  mg/kg/jour, et chez le macaque, à  $\geq 10$  mg/kg/jour). L'action pharmacologique de l'irbésartan a été considérée comme étant la cause de toutes ces modifications. Chez l'homme, aux doses thérapeutiques d'irbésartan, l'hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales se révèle non pertinente.

Il n'y avait aucune preuve de mutagénicité, de clastogénicité ou de carcinogénicité.

Dans les études menées chez le rat mâle et femelle, la fertilité et la performance de reproduction n'ont pas été affectées même à des doses orales d'irbésartan entraînant une certaine toxicité parentale (de 50 à 650 mg/kg/jour) y compris la mortalité à la dose la plus élevée. Aucun effet significatif n'a été observé sur le nombre de corpora lutea, d'implants ou de fœtus vivants. L'irbésartan n'a pas affecté la survie, le développement et la reproduction de la descendance. Les études chez l'animal démontrent que l'irbésartan radiomarqué est détecté dans les fœtus chez le rat et chez le lapin. Chez la rate allaitante, l'irbésartan est excrété dans le lait.

Les études menées sur des animaux avec l'irbésartan ont mis en évidence des effets toxiques transitoires (augmentation de la formation de cavernes au niveau rénal et pelvien, hydro-uretère ou œdème sous-cutané) chez les fœtus de rats. Ces problèmes étaient résolus après la naissance. Chez le lapin, des avortements ou des résorptions précoces ont été observés à des doses entraînant des effets toxiques importants, y compris létaux, pour la mère. Aucun effet tératogène n'a été constaté chez le rat ou le lapin.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Noyau du comprimé:

Lactose monohydraté

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Copovidone

Croscarmellose (E468)

Silice colloïdale anhydre (E551)

Stéarate de magnésium (E470b)

#### Pelliculage:

Hypromellose (E464)

Macrogol 400

Dioxyde de titane (E171)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

5 ans.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PVDC/Aluminium.

Irbesartan EG 150 mg comprimés pelliculés

Présentations de 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés en plaquettes en PVC/PVDC/Aluminium.

Présentations de 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 90 x 1, 98 x 1 ou 100 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée unidose en PVC/PVDC/Aluminium.

Irbesartan EG 300 mg comprimés pelliculés

Présentations de 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100, 126 ou 154 comprimés pelliculés en plaquettes en PVC/PVDC/Aluminium.

Présentations de 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1, 126 x 1 ou 154 x 1 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée unidose en PVC/PVDC/Aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination

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

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

## 8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Irbesartan EG 150 mg: BE: BE364786 / LU: 2013060182 (0692764, 0692778, 0692781, 0692795, 0692801, 0692814, 0692828, 0692831, 0692845)

Irbesartan EG 300 mg: BE: BE364795 / LU: 2013060183 (0692859, 0692862, 0692876, 0692893, 0692909, 0692912, 0692926, 0692943, 0692957, 0692961, 0692974)

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

Date de première autorisation: 18/03/2010

Date de dernier renouvellement : 03/01/2014

## 10. DATE D'APPROBATION / DE MISE A JOUR DU TEXTE

Résumé des caractéristiques du produit

Date de mise à jour du texte: 01/2025

Date d'approbation du texte: 02/2025