

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IRBEXTRA 150 mg comprimé pelliculé, boîte de 30.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Principe actif :

Irbésartan150 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
- Traitement de l'atteinte rénale des patients hypertendus diabétiques de type 2, dans le cadre de la prise en charge par un médicament antihypertenseur (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie initiale et d'entretien habituelle recommandée est de 150 mg, administrée en une seule prise par jour, au cours ou en dehors des repas. Ce médicament à la dose de 150 mg une fois par jour permet généralement un meilleur contrôle de la pression artérielle sur 24 heures que la dose de 75 mg.

Cependant, l'initiation du traitement avec 75 mg par jour pourra être envisagée particulièrement chez les patients hémodialysés ou les patients âgés de plus de 75 ans.

Chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose de 150 mg une fois par jour, la posologie peut être augmentée à 300 mg ou un autre agent antihypertenseur peut être ajouté. En particulier, il a été démontré que l'addition d'un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide a un effet additif ce médicament (voir rubrique 4.5).

Chez les patients hypertendus diabétiques de type 2, le traitement doit être initié à la dose de 150 mg d'irbésartan une fois par jour et augmenté à 300 mg une fois par jour, dose d'entretien préférable pour le traitement de l'atteinte rénale. La démonstration du bénéfice rénal de ce médicament chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 est basée sur des études dans lesquelles l'irbésartan était utilisé, si nécessaire, en addition à d'autres antihypertenseurs pour atteindre un objectif tensionnel (voir rubrique 5.1).

Insuffisance rénale: aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Une dose de départ plus faible (75 mg) devra être envisagée chez 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.

Sujets âgés: en dehors du sujet âgé de plus de 75 ans, chez lequel le traitement pourra être initié à la dose de 75 mg/j, aucune adaptation posologique n'est habituellement nécessaire chez le sujet âgé.

Enfants: l'utilisation de l'irbésartan chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée du fait d'un manque de données d'efficacité et de tolérance (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde et précautions d'emploi

Hypovolémie: une hypotension symptomatique, en particulier après la première dose, peut survenir chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou une hypovolémie secondaire à un traitement diurétique intensif, une alimentation hyposodée, une diarrhée ou des vomissements. Ces anomalies doivent être corrigées avant l'administration de ce médicament.

Hypertension artérielle réno-vasculaire: 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 rénale sur rein fonctionnel unique, reçoivent des médicaments qui agissent sur 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 ce médicament est utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, un contrôle périodique du potassium et de la créatinine sériques est recommandé. Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation de ce médicament chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente.

Patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une atteinte rénale: dans une analyse faite sur une étude menée chez des patients ayant une atteinte rénale avancée, les effets de l'irbésartan à la fois sur les événements rénaux et cardiovasculaires n'ont pas été uniformes à travers tous les sous-groupes. En particulier, ils sont apparus moins favorables chez les femmes et chez les patients non-blancs (voir rubrique 5.1).

Hyperkaliémie: comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, une hyperkaliémie peut survenir au cours d'un traitement par ce médicament, en particulier en présence d'une insuffisance rénale, d'une protéinurie avérée liée à une atteinte rénale due au diabète, et/ou d'une insuffisance cardiaque. Un contrôle rapproché du potassium sérique chez ces patients à risque est recommandé (voir rubrique 4.5).

Lithium: l'association du lithium et de ce médicament 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.

Hyperaldostéronisme primaire: les patients avec hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine. En conséquence, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée.

Général: chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent de façon prédominante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales), le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion 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, à une insuffisance rénale aiguë. Comme avec n'importe quels agents antihypertenseurs, une baisse brutale de la pression artérielle chez des patients porteurs d'une 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, l'irbésartan et les autres antagonistes de l'angiotensine semblent moins efficaces pour baisser la pression artérielle chez les sujets noirs par rapport aux sujets non-noirs, probablement à cause d'une plus forte prévalence d'un taux de rénine bas dans la population hypertendue noire (voir rubrique 5.1).

Grossesse: les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

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

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 antagonistes 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 ce médicament est mis en route (voir rubrique 4.4).

Supplémentation en potassium ou diurétiques épargneurs de potassium: en vertu de l'expérience acquise avec les autres substances intervenant dans le système rénine-angiotensine, l'administration concomitante de ce médicament avec des diurétiques d'épargne potassique, une supplémentation en potassium, des sels de régime contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium sérique (par exemple héparine) peut entraîner une élévation de la kaliémie, et donc n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Lithium: des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été rapportées avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. 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 simultanément avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (c'est-à-dire les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur de l'irbésartan peut se produire.

Comme avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'utilisation concomitante des antagonistes de l'angiotensine II et des anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs 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 préalablement altérée. L'association devra être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique, puis périodiquement.

Autres informations sur les interactions de l'irbésartan: dans les études cliniques, la pharmacocinétique de l'irbésartan n'a pas été modifiée par l'administration simultanée d'hydrochlorothiazide. L'irbésartan est principalement métabolisé par le CYP2C9 et dans une moindre mesure par glucuronidation. Il n'a pas été observé d'interactions pharmacocinétique et pharmacodynamique significatives quand l'irbésartan a été administré simultanément avec 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. 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 aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC lors du 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire aux IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement avec un ARAII soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par un ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux ARAII au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (Voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux ARAII à partir du 2ème trimestre de la grossesse il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par un ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Allaitement:

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

On ignore si l'irbésartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait chez la femme. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez le rat, ont montré que l'irbésartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait (voir rubrique 5.3).

Fécondité:

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

En se basant sur ses propriétés pharmacodynamiques, il est peu probable que l'irbésartan affecte cette aptitude. Lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en compte que des vertiges ou de la fatigue peuvent survenir lors du traitement.

4.8.Effets indésirables

Lors des essais cliniques contrôlés versus placebo, menés chez des patients hypertendus, l'incidence globale des événements indésirables ne présentait pas de différence entre le groupe traité par irbésartan (56,2%) et le groupe recevant un placebo (56,5%). Les interruptions de traitement dues aux événements 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 événements 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 diabétiques présentant une microalbuminurie et une fonction rénale normale, des vertiges orthostatiques et des hypotensions orthostatiques ont été rapportés chez 0,5% (c'est à dire, peu fréquemment) des patients, mais en excès par rapport au placebo.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques versus placebo dans lesquelles 1965 patients ont reçu de l'irbésartan.

Chez les patients hypertendus diabétiques ayant une insuffisance rénale chronique et une protéinurie patente, les effets indésirables marqués d'une (*) ont été rapportés en plus chez plus de 2% des patients et en excès par rapport au placebo.

La fréquence des effets indésirables listés ci-après 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 ($< 1/10.000$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

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

Affections du système immunitaire:

Fréquence indéterminée: réactions d'hypersensibilité, telles angio-œdème, rash, urticaire

Troubles du métabolisme et de la nutrition:

Fréquence indéterminée: hyperkaliémie

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 vaso-motrice

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent: toux

Affections gastro-intestinales

Fréquent: nausée/vomissement

Peu fréquent: diarrhée, dyspepsie/brûlure d'estomac

Fréquence indéterminée: dysgueusie

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : ictère

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 des patients à risque (voir rubrique 4.4)

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent: dysfonctionnement sexuel

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 diabétiques ayant une microalbuminurie et une fonction rénale normale, une hyperkaliémie ($\geq 5,5$ mEq/l) est survenue chez 29,4% (c'est-à-dire très fréquemment) des patients du groupe irbésartan 300 mg et chez 22% des patients du groupe placebo.

Chez les patients hypertendus diabétiques ayant une insuffisance rénale chronique et une protéinurie patente, 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 cliniquement identifiables.

Chez 1,7% des patients hypertendus ayant une atteinte rénale diabétique avancée traitée par l'irbésartan, une diminution de l'hémoglobine*, non cliniquement significative a été observée.

Population pédiatrique:

Dans une étude randomisée ayant inclus 318 enfants et adolescents hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant la phase en double aveugle de 3 semaines: 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 augmentées chez 2% des enfants recevant le produit.

4.9.Surdosage

Aucune toxicité n'a été rapportée suite à l'exposition d'adultes à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant 8 semaines. En cas de surdosage, les signes cliniques les plus probables seraient une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie pourrait également survenir. Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement en cas de surdosage par l'irbésartan. Le patient doit être placé sous étroite surveillance et un traitement symptomatique et de soutien devrait être instauré. 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 des récepteurs de l'angiotensine-II

Code ATC : C09C A04.

Mécanisme d'action: Irbésartan est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine-II (type AT1), actif par voie orale. Irbésartan bloque tous les effets de l'angiotensine-II, faisant intervenir les récepteurs 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 des taux d'angiotensine-II et une baisse de la concentration plasmatique d'aldostérone. La kaliémie n'est pas modifiée de façon significative par l'irbésartan seul aux doses recommandées. L'irbésartan n'inhibe pas l'ECA (kininase-II), enzyme qui génère la formation d'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 pression artérielle en entraînant des changements minimes de la fréquence cardiaque. La baisse de la pression artérielle est dose-dépendante avec une tendance vers un plateau aux doses supérieures à 300 mg, en une seule prise par jour. Des doses de 150 à 300 mg, en une prise quotidienne, abaissent les valeurs de la pression artérielle, en position couchée ou assise, en moyenne de 8-13/5-8 mm Hg (PAS/PAD) à la 24^{ème} heure après la prise (vallée). Cette baisse est supérieure à celle observée sous placebo.

La baisse maximale de la pression artérielle est obtenue dans les 3 à 6 heures après l'administration du produit. L'effet antihypertenseur se maintient pendant au moins 24 heures. A 24 heures, la baisse de la pression artérielle est encore de 60 à 70% des chiffres diastolique et systolique au pic, aux doses recommandées. Une dose de 150 mg, en une prise par jour, produit des effets similaires sur la pression artérielle 24 heures après la prise (vallée) et sur la pression artérielle moyenne sur 24 heures que la même dose répartie en 2 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 au long cours. La pression artérielle revient progressivement à son état initial après arrêt du traitement. Un arrêt du traitement n'entraîne pas d'effet rebond.

Les effets antihypertenseurs de l'irbésartan et des diurétiques 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 PA, ajustée par rapport au placebo, 24 heures après la prise (vallée), de 7-10/3-6 mm Hg (PAS/PAD).

L'efficacité de ce médicament est indépendante de l'âge ou du sexe. Comme pour les 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 (par exemple 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 pression artérielle avec des doses, obtenues après titration, 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, pression artérielle systolique en position assise à la vallée (PAS ass), était de 11,7 mm Hg (faible dose), 9,3 mm Hg (dose moyenne) et 13,2 mm Hg (forte dose). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ces doses. La baisse moyenne ajustée de la pression artérielle diastolique en position assise à la vallée (PAD ass) était la suivante: 3,8 mm Hg (faible dose), 3,2 mm Hg (dose moyenne), 5,6 mm Hg (forte dose). Sur une période ultérieure de deux semaines pendant laquelle les patients ont été re-randomisés sous la substance active ou le placebo, les patients sous placebo ont eu une augmentation de la PAS ass de 2,4 mm Hg et de la PAD ass de 2,0 mm Hg comparée à une modification de +0,1 et - 0,3 mm Hg respectivement pour les patients sous irbésartan toutes doses (voir rubrique 4.2).

Hypertension et diabète de type 2 avec atteinte rénale

L'étude "Irbésartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" montre que l'irbésartan ralentit la progression de l'atteinte rénale chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique et une protéinurie avérée.

IDNT est une étude de morbi-mortalité en double aveugle, contrôlée, comparant l'irbésartan, 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 toute cause ont été étudiés chez 1.715 patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une protéinurie ≥ 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 reçu en général 2 à 4 antihypertenseurs (par exemple diurétiques, bêtabloquants, alpha-bloquants) afin d'atteindre un objectif tensionnel prédéfini $\leq 135/85$ mm Hg ou une réduction de 10 mm Hg de la pression artérielle systolique si celle-ci était > 160 mm Hg à l'état basal. Soixante pour cent (60%) des patients du groupe placebo ont atteint cet objectif tensionnel et respectivement 76% et 78% dans les groupes irbésartan et amlodipine.

L'irbésartan a réduit significativement le risque relatif du critère principal combiné: doublement de la créatininémie, insuffisance rénale terminale (IRT) ou mortalité toute cause. Environ 33% des patients du

groupe irbésartan ont atteint ce critère principal combiné rénal comparativement à 39% et 41% dans les groupes placebo et amlodipine [réduction du risque relatif de 20% versus 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 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 tenant compte du sexe, de la race, de l'âge, de la durée du diabète, de la pression artérielle à l'état basal, 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'était pas évident, bien que les intervalles de confiance ne l'excluent pas. De même pour le critère secondaire constitué des événements cardiovasculaires fatals ou non, il n'y a pas eu de différence entre les trois groupes sur la population totale, alors qu'une augmentation de l'incidence d'infarctus du myocarde non mortels a été observée chez les femmes et qu'une diminution de l'incidence d'infarctus du myocarde non mortels a été observée chez les hommes dans le groupe irbésartan versus le traitement comportant le 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 comportant irbésartan versus le groupe de traitement comportant amlodipine, alors que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont été réduites sur la population globale. Toutefois, aucune explication particulière de ces résultats chez la femme n'a été identifiée.

L'étude "Effects of Irbésartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" montre qu'irbésartan 300 mg retarde la progression vers une protéinurie avérée chez des patients ayant une microalbuminurie. IRMA 2 est une étude de morbidité, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 590 patients ayant un diabète de type 2, une microalbuminurie (30-300 mg/jour) et une fonction rénale normale (créatininémie $\leq 1,5$ 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 basale). L'objectif tensionnel prédéfini était $\leq 135/85$ mm Hg. D'autres antihypertenseurs (à l'exception des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, et des inhibiteurs calciques de type dihydropyridine) étaient ajoutés si besoin pour permettre l'atteinte de l'objectif tensionnel. Alors qu'une pression 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%), démontrant ainsi pour la plus haute dose une réduction du risque relatif de

70% versus placebo ($p= 0,0004$). 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%).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'irbésartan est bien absorbé après administration orale: des études de la biodisponibilité absolue donnent des valeurs d'environ 60-80%. La prise concomitante d'aliments ne modifie pas de façon significative la biodisponibilité de l'irbésartan. 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. Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}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* ont montré que l'irbésartan est oxydé principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450. L'isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable.

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), on observe une augmentation moins que proportionnelle de l'absorption orale: 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/mn. La demi-vie d'élimination terminale de l'irbésartan est 11-15 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes 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 furent 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 AUC et C_{max} de l'irbésartan furent un peu plus grandes chez les sujets âgés (≥ 65 ans) que chez les sujets jeunes (18-40 ans). Cependant, la demi-vie terminale ne fut pas significativement modifiée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez la personne âgée.

L'irbésartan et ses métabolites sont éliminés par voie biliaire et rénale. Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}C , approximativement 20% de la radioactivité sont retrouvés

dans les urines et la radioactivité restante dans les fèces. Une quantité inférieure à 2% de la dose est excrétée dans les urines sous forme d'irbésartan inchangé.

La pharmacocinétique de l'irbésartan a été évaluée chez 23 enfants hypertendus après l'administration de doses d'irbésartan quotidiennes uniques ou multiples (2 mg/kg) jusqu'à une dose quotidienne maximale de 150 mg pendant quatre semaines. Parmi ces 23 enfants, 21 étaient évaluables 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 montrent que le C_{max}, l'AUC et les taux de clairance étaient comparables à ceux observés chez des 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 significativement modifiés 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 menée 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 (≥ 250 mg/kg/jour chez le rat et ≥ 100 mg /kg/jour chez le macaque) ont causé des réductions sur la lignée rouge sanguine (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite). A très forte dose (≥ 500 mg/kg/jour), des modifications dégénératives du rein (tels que néphrite interstitielle, distension tubulaire, présence de basophiles dans les tubules, augmentation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine) furent induites par l'irbésartan chez le rat et le macaque. Ces effets furent considérés comme secondaires à une diminution de la perfusion rénale due aux effets hypotenseurs du médicament. De plus, l'irbésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires (chez le rat à doses ≥ 90 mg/kg/jour et chez le macaque à doses ≥ 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, une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires n'apparaît pas avoir d'implication.

L'irbésartan n'a montré aucun signe de mutagénicité, clastogénicité et carcinogénicité.

Dans les études cliniques menées chez le rat male et femelle, la fécondité 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 chez l'animal 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 cutanés) chez les fœtus de rats. Ces effets n'étaient plus retrouvés 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

Polyvidone, amidon pré-gélinifié, poloxamer 188, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicone colloïdal, stéarate de magnésium, opadry II blanc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

24 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/Aluminium.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

OPALIA PHARMA S.A

Zone industrielle KALAAT EL ANDALOUS

2022 Ariana, Tunisie.

Tél. : (+216) 70 55 90 64

Fax. : (+216) 70 55 90 61

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AMM N°902 406 1

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AMM

Première autorisation : 12 Avril 2016

Dernier renouvellement : 12 Avril 2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Août 2016.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

TABLEAU DES SUBSTANCES VENENEUSES

TABLEAU A

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I