

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aprovel 300 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'irbésartan.

Excipient à effet notoire : 102,00 mg de lactose monohydrate par comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Blanc à blanc crème, biconvexe, de forme ovale avec un cœur sur l'une des faces et le numéro 2873 gravé sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Aprovel 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

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. Aprovel 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 (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 Aprovel (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 Aprovel 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 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 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.

Personne âgée : 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 la personne âgée.

Population pédiatrique : l'efficacité et la tolérance de 'Aprovel chez l'enfant âgé de 0 à 18 ans n'a pas été établie. Les données disponibles sont décrites dans les sections 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Voie orale.

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 de Aprovel 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 m²) (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 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 Aprovel.

Hypertension artérielle 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 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 Aprovel, un phénomène similaire est à prévoir avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II.

Insuffisance rénale et transplantation rénale : quand Aprovel 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 Aprovel 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).

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 (ARA II) 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, ARA II 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 ARA II 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 au cours d'un traitement par Aprovel, 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 Aprovel 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 Aprovel 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 (voir rubrique 4.5). 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).

Lactose : en raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou de déficit en lactase.

Population pédiatrique : 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'interaction

Diurétiques et autres antihypertenseurs : d'autres agents antihypertenseurs peuvent augmenter les effets hypotenseurs de l'irbésartan. Cependant Aprovel 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 Aprovel est mis en route (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).

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 Aprovel 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 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 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 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (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 2^{ème} 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 4.3 et 4.4).

Allaitement :

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation de Aprovel au cours de l'allaitement, Aprovel 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'irbesartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait chez la femme. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez le rat, ont montré que l'irbesartan et ses métabolites sont excrétés dans le lait (voir rubrique 5.3).

Fertilité

L'irbesartan n'a pas présenté d'effets sur la fertilité 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'irbesartan 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 irbesartan (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 irbesartan (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'irbesartan. 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 ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à

< 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 hématologiques et du système lymphatique :

Fréquence indéterminée : thrombocytopénie

Affections du système immunitaire :

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité, telles angio-oedème, 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 observé.

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.

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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

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. PROPRIÉTÉS 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 Aprovel 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 Aprovel 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 obtenue après titration avec des doses cibles 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 « Irbesartan 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 Aprovel, amlodipine et un placebo. Les effets à long terme (en moyenne 2,6 ans) de Aprovel 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'excluaient 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 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 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 Aprovel 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 évidente 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 Aprovel 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

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 ¹⁴C, 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/min. 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 ¹⁴C, 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.

Population pédiatrique

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 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 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 précliniques

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 (telles 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 ne paraît 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'irbesartan 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 foetus vivants. L'irbesartan n'a pas affecté la survie, le développement et la reproduction de la descendance. Les études chez l'animal démontrent que l'irbesartan radiomarqué est détecté dans les foetus chez le rat et chez le lapin.

Chez la rate allaitante, l'irbesartan 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 oedème sous cutanés) chez les foetus 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Hypromellose
Dioxyde de silicone
Stéarate de magnésium.

Pelliculage :
Lactose monohydraté
Hypromellose
Dioxyde de titane
Macrogol 3000
Cire de carnauba.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

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

Boîte de 14 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîte de 28 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîte de 30 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîte de 56 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîte de 84 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîte de 90 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîte de 98 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium.
Boîte de 56 x 1 comprimés pelliculés dans des blisters en PVC/PVDC/Aluminium prédécoupés pour délivrance à l'unité.

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

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - France

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/97/046/026-030
EU/1/97/046/033
EU/1/97/046/036
EU/1/97/046/039

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 Août 1997
Date de dernier renouvellement : 27 Août 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex
France

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2
France

Chinoi Private Co. Ltd.
Lévai u.5.
2112 Veresegyhasz
Hongrie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

»»

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aprovel 300 mg comprimés pelliculés
irbésartan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient : irbésartan 300 mg

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : contient également du lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
56 comprimés
56 x 1 comprimés
84 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - France

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/046/026 - 14 comprimés
EU/1/97/046/027 - 28 comprimés
EU/1/97/046/036 - 30 comprimés
EU/1/97/046/028 - 56 comprimés
EU/1/97/046/029 - 56 x 1 comprimés
EU/1/97/046/033 - 84 comprimés
EU/1/97/046/039 - 90 comprimés
EU/1/97/046/030 - 98 comprimés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Aprovel 300 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aprovel 300 mg comprimés
irbésartan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi Clir SNC

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimés :

Lun
Mar
Mer
Jeu
Ven
Sam
Dim

30 - 56 x 1 - 90 comprimés :

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur
Aprovel 300 mg comprimés pelliculés
irbésartan

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Aprovel et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Aprovel
3. Comment prendre Aprovel
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Aprovel
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Aprovel et dans quel cas est-il utilisé ?

Aprovel appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II.

L'angiotensine-II est une substance formée par l'organisme qui se lie aux récepteurs des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne leur constriction. Il en résulte une élévation de la pression artérielle. Aprovel empêche la liaison de l'angiotensine-II à ces récepteurs et provoque ainsi un relâchement des vaisseaux sanguins et une baisse de la pression artérielle.

Aprovel ralentit la dégradation du fonctionnement des reins chez les patients ayant une pression artérielle élevée et un diabète de type 2.

Aprovel est utilisé chez l'adulte

- pour traiter l'hypertension artérielle essentielle (*élévation de la pression artérielle*)
- pour protéger les reins des patients ayant une élévation de la pression artérielle, un diabète de type 2 et ayant une preuve biologique d'altération de la fonction rénale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Aprovel ?

Ne prenez jamais Aprovel

- si vous êtes **allergique** à l'irbésartan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes **enceinte de plus de 3 mois** (il est également préférable d'éviter de prendre Aprovel en début de grossesse – voir la rubrique grossesse)

si vous avez du diabète ou une insuffisance rénale et que vous êtes traité(e) par un médicament contenant de l'aliskiren pour diminuer votre pression artérielle

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Aprovel et **si une des situations suivantes se présente :**

- si vous souffrez de **vomissements ou de diarrhée importante**
- si vous souffrez de **problèmes rénaux**
- si vous souffrez de **problèmes cardiaques**

- si vous recevez Aprovel pour une **atteinte rénale due au diabète**. Dans ce cas votre médecin peut faire pratiquer des tests sanguins réguliers, en particulier pour mesurer le taux de potassium dans le sang en cas de mauvais fonctionnement des reins
- si vous devez subir une **intervention chirurgicale** ou une **anesthésie**
- si vous prenez l'un des médicaments suivants pour traiter une hypertension :
 - un «inhibiteur de l'enzyme de Conversion (IEC) » (par exemple énalapril, lisinopril, ramipril), en particulier si vous avez des problèmes rénaux dus à un diabète.
 - aliskiren

Votre médecin pourra être amené à surveiller régulièrement le fonctionnement de vos reins, votre pression artérielle et le taux des électrolytes (par ex. du potassium) dans votre sang.

Voir aussi les informations dans la rubrique « Ne prenez jamais Aprovel »

Vous devez informer votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous envisagez d'être enceinte.

Aprovel est déconseillé en début de grossesse, et ne doit pas être pris si vous êtes à plus de 3 mois de grossesse, car il peut entraîner de graves problèmes de santé chez l'enfant à naître s'il est utilisé au cours de cette période (voir la rubrique grossesse).

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents car l'efficacité et la tolérance n'a pas encore été établie.

Autres médicaments et Aprovel

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier la dose de vos médicaments et/ou prendre d'autres précautions :

Si vous prenez un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou de l'aliskiren (voir aussi les informations dans les rubriques « Ne prenez jamais Aprovel » et « Avertissements et précautions »)

Vous pouvez être amené à effectuer des contrôles sanguins si vous prenez

- une supplémentation en potassium,
- des sels de régime à base de potassium,
- des médicaments d'épargne potassique (tels que certains diurétiques),
- des médicaments contenant du lithium.

Si vous prenez des médicaments antidouleur appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens, les effets de l'irbésartan peuvent être diminués.

Aprovel avec des aliments et boissons

Aprovel peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous pensez pouvoir être enceinte.

Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Aprovel avant que vous ne soyez enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte et vous conseillera de prendre un autre médicament à la place de Aprovel. Aprovel n'est pas recommandé en début de grossesse et ne doit pas être pris après plus de 3 mois de grossesse car il est susceptible de nuire gravement à votre bébé s'il est utilisé après le 3^{ème} mois de grossesse.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou si vous êtes sur le point d'allaiter. Aprovel est déconseillé chez les femmes qui allaitent, votre médecin vous prescrira normalement un autre traitement si vous souhaitez allaiter, en particulier si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été conduite.

Il est peu probable que Aprovel affecte votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, des vertiges et de la fatigue peuvent survenir occasionnellement lors du traitement de l'hypertension artérielle. Si c'est votre cas, vous devez le signaler à votre médecin.

Aprovel contient du lactose. Si votre docteur vous a déjà dit que vous présentiez une intolérance à certains sucres (ex lactose), vous devez contacter votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Aprovel ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Mode d'administration

Aprovel se prend par **voie orale**. Avalez les comprimés avec une quantité suffisante de liquide (ex un verre d'eau). Vous pouvez prendre Aprovel au cours ou en dehors des repas. Vous devez essayer de prendre votre dose quotidienne approximativement à la même heure chaque jour. Il est important que vous continuiez de prendre Aprovel jusqu'à avis contraire de votre médecin.

- **Chez les patients ayant une pression artérielle élevée**

La dose habituelle est de 150 mg une seule fois par jour. La dose peut être ultérieurement augmentée jusqu'à 300 mg en une prise par jour en fonction de la réponse sur la pression artérielle.

- **Chez les patients ayant une pression artérielle élevée et un diabète de type 2 avec atteinte rénale**

Chez les patients ayant une pression artérielle élevée et un diabète de type 2, la dose d'entretien recommandée pour le traitement de l'atteinte rénale associée est de 300 mg une fois par jour.

Le médecin peut conseiller la prise d'une dose plus faible, en particulier lors de la mise en route du traitement chez certains patients tels que les patients sous **hémodialyse** ou **les patients âgés de plus de 75 ans**.

L'effet maximal de baisse de la pression artérielle est obtenu quatre à six semaines après le début du traitement.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Aprovel ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans. Si un enfant avale des comprimés, prévenez immédiatement votre médecin.

Si vous avez pris plus de Aprovel que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement un trop grand nombre de comprimés, prévenez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Aprovel

Si par inadvertance vous oubliez un jour de prendre votre médicament, prenez la dose suivante comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets peuvent être sérieux et peuvent nécessiter une surveillance médicale.

Comme avec des médicaments similaires, des rares cas d'allergie cutanée (éruption, urticaire), ainsi que des gonflements localisés de la face, des lèvres et/ou de la langue ont été rapportés chez des patients prenant de l'irbesartan. Si vous pensez que vous développez l'un de ces effets ou si vous êtes essoufflé, **arrêtez de prendre Aprovel et prévenez immédiatement votre médecin.**

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon les conventions suivantes :

Très fréquent : peut affecter plus d'1 personne sur 10.

Fréquent : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10.

Peu fréquent : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100.

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques chez les patients traités par Aprovel ont été :

- Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) : si vous souffrez d'une élévation de la pression artérielle et d'un diabète de type 2 avec atteinte rénale, les tests sanguins peuvent montrer une élévation du taux de potassium.
- Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : sensation de vertige, sensation de malaise/vomissements, fatigue et les tests sanguins peuvent montrer une augmentation des taux de l'enzyme qui traduit l'état de la fonction musculaire et cardiaque (enzymes créatine kinase). Chez des patients ayant une pression artérielle élevée et un diabète de type 2 avec atteinte rénale, vertiges lors du passage de la position allongée ou assise à la position debout, pression artérielle basse lors du passage de la position allongée ou assise à la position debout, douleurs articulaires ou musculaires et une diminution du taux de protéines dans les globules rouges (hémoglobine) ont également été rapportés.
- Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) : accélération des battements du cœur, bouffée de chaleur, toux, diarrhée, indigestion/brûlure d'estomac, troubles sexuels (problèmes de performances sexuelles) et douleur dans la poitrine.

Des effets indésirables ont été rapportés depuis la commercialisation de Aprovel. Les effets indésirables dont la fréquence d'apparition n'est pas connue sont : vertiges, maux de tête, troubles du goût, bourdonnements d'oreille, crampes musculaires, douleurs articulaires et musculaires, diminution du nombre de plaquettes, altération de la fonction hépatique, augmentation du taux de potassium sanguin, altération de la fonction rénale et une inflammation des petits vaisseaux sanguins affectant principalement la peau (pathologie connue sous le nom de vascularite leukocytoclastique). Des cas peu fréquents de jaunisse (caractérisée par un jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux) ont été rapportés.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Aprovel ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte ou sur la plaquette thermoformée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.''

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Aprovel

- La substance active est l'irbésartan. Chaque comprimé Aprovel 300 mg contient 300 mg d'irbesartan
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, la cellulose microcristalline, le croscarmellose sodique, l'hypermellose, le dioxyde de silicone, le stéarate de magnésium, le dioxyde de titane, le macrogol 3000, la cire de carnauba.

Qu'est-ce que Aprovel et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Aprovel 300 mg sont blancs à blancs cassés, biconvexes, de forme ovale, avec un cœur gravé d'un côté et le numéro 2873 gravé sur l'autre côté.

Les comprimés pelliculés de Aprovel 300 mg sont fournis en conditionnements de 14, 28, 30, 56, 84, 90 ou 98 comprimés pelliculés présentés en plaquettes thermoformées. Des conditionnements de 56 comprimés pelliculés présentés en plaquettes thermoformées unitaires sont également disponibles pour les hôpitaux.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - France

Fabricant :

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1, rue de la Vierge
Ambarès & Lagrave
F-33565 Carbon Blanc Cedex - France

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166
F-37071 Tours Cedex 2 - France

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház - Hongrie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010*

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

Annexe IV

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee [Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance]) sur le (les) PSUR (Periodic Safety Update Report [rapport périodique actualisé de sécurité]) concernant l'irbésartan, les conclusions scientifiques du CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use [Comité des médicaments à usage humain]) sont les suivantes :

Soixante seize cas de thrombocytopénie ont été découverts. Deux de ces cas ont présenté un re-challenge positif, et un dé-challenge positif a été observé dans 9 cas.

Le délai d'apparition était court (1 jour dans certains cas) dans 20 cas, long (de quelques mois à 8 ans) dans 11 cas et indéterminé pour les 45 cas restants.

Quatre cas étaient bien documentés et pertinents. Dans 32 cas, on a considéré que les informations sur les antécédents de pathologies sous-jacentes et les médicaments concomitants étaient insuffisantes ; dans au moins cinq de ces cas, la chronologie était incompatible ; mais un lien de cause à effet ne peut être exclu dans ces cas.

Globalement, les informations fournies par l'expérience post-commercialisation, des cas avec un délai d'apparition court, une chronologie compatible, et des informations de cas de dé-challenge et de re-challenge et des rapports bien documentés, montrent l'existence d'un lien de cause à effet.

Il convient de noter que la thrombocytopénie est mentionnée en tant qu'effet indésirable lié au médicament (EIM) dans les informations « produit » d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, tout comme dans les informations « produit » de l'irbésartan approuvées par la FDA (Food and Drug Administration [Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux]).

Par conséquent, eu égard des données présentées dans le (les) PSUR étudié(s), le PRAC a estimé que les modifications apportées aux informations « produit » des médicaments contenant de l'irbésartan s'imposaient.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs recommandant la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'irbésartan, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du (des) médicament(s) contenant l'irbésartan est inchangé sous réserve des modifications proposées des informations « produit ».

Le CHMP recommande la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché.