

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ipreziv 20 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 20 mg d'azilsartan médoxomil (sous forme de potassium).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé rond blanc à blanc cassé de 6,0 mm de diamètre, marqués « ASL » sur une face et « 20 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie initiale recommandée est de 40 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à un maximum de 80 mg une fois par jour chez les patients dont la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée à une dose inférieure.

Un effet antihypertenseur presque maximal est obtenu au bout de 2 semaines et l'effet maximal est atteint dans les 4 semaines.

Si la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée avec Ipreziv seul, une réduction supplémentaire peut être obtenue en administrant Ipreziv en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs, notamment les diurétiques (tels que la chlortalidone et l'hydrochlorothiazide) et les inhibiteurs calciques (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Populations particulières

Patients âgés (65 ans et plus)

Aucune adaptation posologique initiale n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). Toutefois, l'initiation du traitement à la dose de 20 mg peut être envisagée chez les patients très âgés (≥ 75 ans), pouvant présenter un risque d'hypotension artérielle.

Patient insuffisant rénal

Une prudence doit être observée chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale en l'absence de données d'utilisation d'Ipreziv chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Patient insuffisant hépatique

Ipreziv n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation est donc déconseillée dans ce groupe de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

L'expérience étant limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, une surveillance étroite est recommandée et l'initiation du traitement à la dose de 20 mg doit être envisagée (voir rubrique 5.2).

Patient présentant une déplétion volumique intravasculaire

Chez les patients susceptibles de présenter une déplétion du volume intravasculaire ou une déplétion sodée (par exemple, vomissements, diarrhée ou prise de diurétiques à des doses élevées), Ipreziv doit être instauré sous surveillance médicale étroite et l'initiation du traitement à la dose de 20 mg peut être envisagée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque

Une prudence doit être observée chez les patients hypertendus présentant une insuffisance cardiaque congestive en l'absence de données d'utilisation d'Ipreziv chez ces patients (voir rubriques 4.4).

Patient noir

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans la population noire. Toutefois, comme dans le cas des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (AT₁) et inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'efficacité antihypertensive est moins importante chez les patients noirs que chez les autres patients (voir rubrique 5.1). En conséquence, une augmentation progressive des doses d'Ipreziv et le recours à un traitement associé peuvent être plus fréquemment nécessaires pour contrôler la pression artérielle des patients noirs par rapport aux autres patients.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité d'Ipreziv chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration orale. Ipreziv peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'association d'Ipreziv 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

Système rénine-angiotensine-aldostérone actif

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, une insuffisance rénale sévère ou une sténose de l'artère rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système, comme les inhibiteurs de l'enzyme de

conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, a été associé à une hypotension artérielle aiguë, une azotémie, une oligurie ou, rarement, à une insuffisance rénale aiguë. Des effets similaires avec Ipreziv ne peuvent être exclus.

Une prudence doit être observée chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère, une insuffisance cardiaque congestive ou une sténose de l'artère rénale, en l'absence de données d'utilisation d'Ipreziv chez ces patients (voir rubriques 4.2 and 5.2).

Une baisse brutale de la pression artérielle chez des patients atteints d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cérébrovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

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.

Transplantation rénale

Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'Ipreziv chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Insuffisance hépatique

Ipreziv n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation est donc déconseillée dans ce groupe de patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Hypovolémie

Une hypotension symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par Ipreziv chez les patients présentant une déplétion volumique et/ou sodée marquée (par exemple, vomissements, diarrhée ou prise de diurétiques à des doses élevées). L'hypovolémie doit être corrigée avant l'administration d'Ipreziv, ou le traitement doit être mis en œuvre sous surveillance médicale étroite et son initiation à la dose de 20 mg peut être envisagée.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine. En conséquence, l'utilisation d'Ipreziv n'est pas recommandée chez ces patients.

Hyperkaliémie

Comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'utilisation concomitante d'Ipreziv avec des diurétiques hyperkaliémifiants, des suppléments de potassium, et des substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium (par exemple, l'héparine) peut entraîner une élévation de la kaliémie chez les patients hypertendus (voir rubrique 4.5). Chez les patients âgés, chez les patients présentant une insuffisance rénale, les patients diabétiques et/ou présentant des pathologies comorbides, le risque d'hyperkaliémie, potentiellement mortelle, est augmenté. Une surveillance adaptée de la kaliémie devra être réalisée si nécessaire.

Sténose de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

Une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Grossesse

Les ARAII 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 aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Lithium

Comme avec les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'association de lithium et d'Ipreziv est déconseillée (voir rubrique 4.5).

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

Association déconseillée

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été rapportées avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Un effet similaire peut se produire avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. En raison du manque d'expérience sur l'utilisation concomitante d'azilsartan médoxomil et du lithium, cette association est déconseillée. Si l'association se révèle nécessaire, une surveillance étroite des taux sériques de lithium est recommandée.

Association nécessitant une précaution d'emploi

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Lorsque les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec des AINS (c'est-à-dire les inhibiteurs sélectifs de la Cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et les AINS non stéroïdiens non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. En outre, l'utilisation concomitante des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'AINS peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale et entraîner une augmentation du potassium sérique. Par conséquent, les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique.

Diurétiques épargneurs de potassium, supplémentation en potassium, substituts de sel contenant du potassium et autres substances pouvant augmenter les taux de potassium

L'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, d'une supplémentation en potassium, de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium (par exemple, l'héparine) peut entraîner une élévation de la kaliémie. Une surveillance adaptée de la kaliémie doit être mise en place (voir rubrique 4.4).

Autres informations

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).

Il n'a pas été observé d'interactions cliniquement significatives dans les études sur l'azilsartan médoxomil ou sur l'azilsartan administré avec l'amlodipine, les antiacides, la chlortalidone, la digoxine, le fluconazole, le glyburide, le kétoconazole, la metformine et la warfarine.

L'azilsartan médoxomil est rapidement hydrolysé en sa fraction active, l'azilsartan, par les estérases

dans le tractus gastro-intestinal et/ou lors de l'absorption du médicament (voir rubrique 5.2). Les études *in vitro* montrent que les interactions basées sur une inhibition de l'estérase sont peu probables.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Ipreziv chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par 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 à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation d'Ipreziv au cours de l'allaitement, Ipreziv est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Fécondité

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet d'Ipreziv sur la fécondité humaine. Il n'a pas été démontré dans les études pré-cliniques que l'azilsartan n'a pas d'effet sur la fécondité mâle ou femelle chez le rat (voir rubrique 5.3).

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

Compte tenu de ses propriétés pharmacodynamiques, il est attendu que l'azilsartan médoxomil ait une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, il devra être pris en compte que des vertiges ou une fatigue peuvent survenir lors de la prise de tout hypertenseur.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La tolérance d'Ipreziv aux doses de 20, 40 ou 80 mg a été évaluée dans le cadre d'études cliniques chez des patients traités pendant une durée allant jusqu'à 56 semaines. Dans ces études cliniques, les réactions indésirables associées au traitement étaient pour la plupart légères ou modérées, avec une incidence globale similaire à celle observée sous placebo. Les vertiges constituent la réaction indésirable la plus fréquente. La fréquence des effets indésirables n'a été corrélée ni au sexe, ni à l'âge ni à l'origine ethnique.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous, présente les effets indésirables issus des données regroupées (doses de 40 et de 80 mg), selon les classes de systèmes d'organes et les termes standards. Les effets indésirables sont classés par fréquence, 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 ($< 1/10\ 000$), incluant les cas isolés. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Dans une étude contrôlée versus placebo, les effets indésirables ont été rapportés avec une fréquence similaire pour la dose de 20 mg et les doses de 40 et de 80 mg.

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Réaction indésirable |
|---|------------------------------|--|
| Affections du système nerveux | Fréquent | Vertiges |
| Affections vasculaires | Peu fréquent | Hypotension artérielle |
| Affections gastro-intestinales | Fréquent Peu fréquent | Diarrhée Nausée |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent Rare | Rash, prurit Angio-oedème |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Peu fréquent | Spasmes musculaires |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Peu fréquent | Fatigue Œdème périphérique |
| Biologie | Fréquent Peu fréquent | Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine Augmentation de la créatinine sanguine Augmentation de l'acide urique sanguin / Hyperuricémie |

Description de réactions indésirables sélectionnées

Lors de l'administration concomitante d'Ipreziv avec la chlortalidone, les augmentations de la créatininémie et l'hypotension sont passées de peu fréquentes à fréquentes.

Lors de l'administration concomitante d'Ipreziv avec l'amlodipine, les œdèmes périphériques sont passés de peu fréquent à fréquent, mais leur fréquence était plus faible que lors de l'administration de l'amlodipine seule.

Biologie

Créatinine sérique

Dans les études en monothérapie randomisées contrôlées versus placebo, l'incidence des élévations de la créatinine sérique après traitement par Ipreziv était similaire à celle observée sous placebo.

L'administration concomitante d'Ipreziv avec des diurétiques, tels que la chlortalidone, a conduit à une incidence supérieure des élévations de la créatinine, ce qui est cohérent avec les observations effectuées avec d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Les élévations de la créatinine sérique lors de la co-administration de Ipreziv avec des

diurétiques ont été accompagnées de réductions plus importantes de la pression artérielle comparativement à l'administration du médicament seul. La plupart de ces élévations étaient transitoires ou n'ont pas progressé lors de la poursuite du traitement. Après l'arrêt du traitement, la plupart des élévations non résolues durant le traitement ont été réversibles, avec un retour des taux de créatinine aux valeurs initiales ou à un niveau proche des valeurs initiales chez la plupart des sujets.

Acide urique

De faibles augmentations de l'acide urique sérique ont été observées avec Ipreziv (10,8 μ mol/l) comparativement au placebo (4,3 μ mol/l).

Hémoglobine et hémocrite

De faibles diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite (diminutions moyennes d'environ 3 g/l et 1 pour cent en volume, respectivement) ont été observées dans les études de monothérapie contrôlées versus placebo. Cet effet est également observé avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone.

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 suspectés via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, www.anism.sante.fr.

4.9 Surdosage

Symptômes

Sur la base de considérations pharmacologiques, les manifestations les plus probables d'un surdosage sont une hypotension symptomatique et des vertiges. Lors des études cliniques contrôlées menées chez des sujets sains, des doses d'Ipreziv allant jusqu'à 320 mg une fois par jour ont été administrées pendant 7 jours et ont été bien tolérées.

Traitement

En cas d'hypotension symptomatique, un traitement symptomatique et de soutien sera instauré et les signes vitaux seront surveillés.

L'azilsartan n'est pas éliminé par dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II, isolés
Code ATC : C09CA09

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'azilsartan médoxomil est une pro-drogue adaptée à la voie orale, qui est rapidement transformée en azilsartan, le principe actif. L'azilsartan est un antagoniste sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1) présents dans de nombreux tissus (voir rubrique 5.2). L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine. Les effets physiologiques de l'angiotensine II incluent la vasoconstriction, la stimulation de la synthèse et de la libération d'aldostérone, la stimulation cardiaque et la réabsorption rénale du sodium.

Le blocage des récepteurs de l'angiotensine II inhibe la régulation de la sécrétion de rénine par rétroaction négative de l'angiotensine II, mais les augmentations de l'activité de la rénine plasmatique

et des taux circulants d'angiotensine II qui en résultent ne surpassent pas les effets antihypertenseurs de l'azilsartan.

Hypertension artérielle essentielle

Dans sept études contrôlées en double aveugle, un total de 5 941 patients (3 672 ayant reçu Ipreziv, 801 ayant reçu un placebo et 1 468 ayant reçu un comparateur actif) a été évalué. Globalement, 51 % des patients étaient des hommes et 26 % étaient âgés de 65 ans ou plus (5 % \geq 75 ans) ; 67 % étaient blancs et 19 % étaient noirs.

Deux études randomisées en double aveugle sur 6 semaines ont comparé Ipreziv à un placebo et à des comparateurs actifs. Les réductions versus placebo de la pression artérielle moyenne sur 24 heures par mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) et de la pression artérielle clinique minimale sont présentées dans le tableau ci-dessous pour chaque étude. En outre, Ipreziv 80 mg a conduit à des réductions significativement supérieures de la PAS comparativement aux doses les plus élevées autorisées d'olmésartan médoxomil et de valsartan.

| | Placebo | Ipreziv 20 mg | Ipreziv 40 mg# | Ipreziv 80 mg# | OLM-M 40 mg# | Valsartan 320 mg# |
|---|---------|------------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------------|
| Critère principal de jugement : PAS moyenne sur 24 heures : variation moyenne (MC) entre l'inclusion et la Semaine 6 (mm Hg) | | | | | | |
| Étude 1 | | | | | | |
| Variation depuis l'inclusion | -1,4 | -12,2 * | -13,5 * | -14,6 *† | -12,6 | - |
| Étude 2 | | | | | | |
| Variation depuis l'inclusion | -0,3 | - | -13,4 * | -14,5 *† | -12,0 | -10,2 |
| Critère secondaire de jugement clé : PAS clinique : variation moyenne (MC) entre l'inclusion et la Semaine 6 (mm Hg) (LOCF) | | | | | | |
| Étude 1 | | | | | | |
| Variation depuis l'inclusion | -2,1 | -14,3 * | -14,5 * | -17,6 * | -14,9 | - |
| Étude 2 | | | | | | |
| Variation depuis l'inclusion | -1,8 | - | -16,4 *† | -16,7 *† | -13,2 | -11,3 |

OLM-M = olmésartan médoxomil, MC = moindres carrés, LOCF = last observation carried forward

* Différence significative vs. placebo de 0,05 dans le cadre de l'analyse pas à pas

† Différence significative vs. comparateur(s) de 0,05 dans le cadre de l'analyse pas à pas

Dose maximale atteinte dans l'étude 2. Titration forcée à la Semaine 2, de 20 à 40 mg et de 40 à 80 mg pour Ipreziv, et de 20 à 40 mg et de 160 à 320 mg respectivement pour l'olmésartan médoxomil et le valsartan

Dans ces deux études, les événements indésirables cliniquement importants et les plus fréquents incluaient des vertiges, des maux de tête et une dyslipidémie. Les incidences observées pour Ipreziv, l'olmésartan médoxomil et le valsartan ont été respectivement de 3,0 %, 3,3 % et 1,8 % pour les vertiges, de 4,8 %, 5,5 % et 7,6 % pour les maux de tête et de 3,5 %, 2,4 % et 1,1 % pour la dyslipidémie.

Dans les études versus comparateurs actifs tels que le valsartan ou le ramipril, l'effet de diminution de la pression artérielle avec Ipreziv a été maintenu lors du traitement à long terme. Ipreziv a été associé à une incidence plus faible de la toux (1,2 %) en comparaison avec le ramipril (8,2 %).

L'effet antihypertenseur d'Ipreziv a été observé au cours des deux premières semaines d'administration avec un effet maximal observé à partir de 4 semaines de traitement. L'effet de

diminution de la pression artérielle d'Ipreziv s'est également maintenu tout au long de l'intervalle d'administration de 24 heures. Les rapports de valeurs minimale/maximale de PAS et de PAD corrigées en fonction du placebo étaient d'environ 80 % ou plus.

Il n'a pas été observé d'hypertension rebond après l'arrêt brutal d'Ipreziv au bout de 6 mois de traitement.

Il n'a pas été observé de différence globale de tolérance et d'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une sensibilité supérieure aux effets hypotenseurs chez certains individus âgés ne peut pas être exclue (voir rubrique 4.2). Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'effet antihypertenseur a été plus faible chez les patients noirs (population ayant généralement un faible taux de rénine) que chez les autres patients.

L'administration concomitante d'Ipreziv 40 et 80 mg avec un inhibiteur calcique (amlodipine) ou un diurétique de type thiazidique (chlortalidone) a conduit à des réductions supplémentaires de la pression artérielle comparée à l'autre antihypertenseur seul. Les événements indésirables dose-dépendants, incluant des vertiges, une hypotension artérielle et des élévations de la créatinine sérique, ont été plus fréquents lors de la coadministration avec un diurétique comparativement à Ipreziv seul, tandis que l'hypokaliémie était moins fréquente comparativement au diurétique seul.

Les effets bénéfiques d'Ipreziv sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire et les lésions d'organe cible sont actuellement inconnus.

Effet sur la repolarisation cardiaque

Une étude approfondie des intervalles QT/QTc a été conduite afin d'évaluer le potentiel d'Ipreziv de prolongation de l'intervalle QT/QTc chez des sujets sains. Il n'a pas été mis en évidence de prolongation de l'intervalle QT/QTc à une dose de 320 mg d'Ipreziv.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ipreziv dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hypertension artérielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autres informations

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

Après administration orale, l'azilsartan médoxomil est rapidement hydrolysé en sa fraction active, l'azilsartan, dans le tractus gastro-intestinal et/ou durant l'absorption. Selon des études *in vitro*, la carboxyméthylènebutenolidase est impliquée dans l'hydrolyse au niveau de l'intestin et du foie. Les estérases plasmatiques sont également impliquées dans l'hydrolyse de l'azilsartan médoxomil en azilsartan.

Absorption

La biodisponibilité orale absolue estimée de l'azilsartan médoxomil sur la base des taux plasmatiques d'azilsartan est d'environ 60 %. Après administration orale d'azilsartan médoxomil, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) d'azilsartan sont atteintes en 1,5 à 3 heures. Les aliments n'ont pas d'incidence sur la biodisponibilité de l'azilsartan (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume de distribution de l'azilsartan est d'environ 16 litres. L'azilsartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %), essentiellement l'albumine sérique. La fixation protéique est constante à des concentrations plasmatiques d'azilsartan nettement supérieures aux plages atteintes avec les doses recommandées.

Biotransformation

L'azilsartan est métabolisé en deux métabolites principaux. Le métabolite majeur dans le plasma, désigné par métabolite M-II, est formé par *O*-désalkylation ; le métabolite mineur, dit métabolite M-I, est formé par décarboxylation. Les expositions systémiques aux métabolites majeur et mineur chez l'homme sont respectivement d'environ 50 % et inférieures à 1 % de celles de l'azilsartan. Les M-I et M-II ne contribuent pas à l'activité pharmacologique d'Ipreziv. L'enzyme majeure responsable du métabolisme de l'azilsartan est le CYP2C9.

Élimination

Après l'administration d'une dose orale d'azilsartan médoxomil marqué au ^{14}C , environ 55 % de la radioactivité sont récupérés dans les selles et environ 42 % dans l'urine, avec 15 % de la dose excrétée dans l'urine sous forme d'azilsartan. La demi-vie d'élimination de l'azilsartan est d'environ 11 heures et la clairance rénale est d'environ 2,3 ml/min. Les taux d'équilibre d'azilsartan sont obtenus dans les 5 jours et aucune accumulation dans le plasma ne se produit en cas d'administration quotidienne répétée.

Linéarité/non-linéarité

La proportionnalité à la dose de l'exposition a été établie pour l'azilsartan dans la plage comprise entre 20 mg et 320 mg d'azilsartan médoxomil, après administration unique ou multiple.

Caractéristiques dans des groupes spécifiques de patients

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'azilsartan n'a pas été étudiée chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Population âgée

La pharmacocinétique de l'azilsartan ne diffère pas de manière significative entre les patients jeunes (âgés de 18 à 45 ans) et les patients âgés (âgés de 65 à 85 ans).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, l'exposition totale à l'azilsartan (ASC) a été augmentée de +30 %, +25 % et +95 %. Il n'a pas été observé d'augmentation (+5 %) chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale traités par dialyse. Toutefois, il n'y a pas de données d'utilisation chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou terminale (voir rubrique 4.2). L'hémodialyse n'élimine pas l'azilsartan de la circulation générale.

Insuffisance hépatique

L'administration d'Ipreziv pendant une durée allant jusqu'à 5 jours chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B) a conduit à une légère augmentation de l'exposition à l'azilsartan (AUC augmentée de 1,3 à 1,6 fois (voir rubrique 4.2)). Ipreziv n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

Sexe

La pharmacocinétique de l'azilsartan ne présente pas de différence significative entre hommes et femmes. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base du sexe.

Origine ethnique

La pharmacocinétique de l'azilsartan ne présente pas de différence significative entre les populations noire et blanche. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base de l'origine ethnique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de sécurité préclinique ont porté sur la toxicité à dose répétée, la toxicité pour la reproduction, le potentiel mutagène et le potentiel cancérigène de l'azilsartan médoxomil et du M-II, le métabolite majeur chez l'homme.

Dans les études de toxicité à dose répétée, les doses produisant une exposition comparable à la plage thérapeutique clinique ont causé une réduction des paramètres de la lignée rouge, des modifications des reins et de l'hémodynamique rénale, et une augmentation du potassium sérique chez les animaux normotendus. Ces effets, évités par une supplémentation orale en sels, n'ont pas de signification clinique dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Chez les rats et les chiens, une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales ont été observées. Ces modifications, qui sont également un effet de classe des inhibiteurs des enzymes de conversion de l'angiotensine et d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ne semblent pas présenter de signification clinique.

L'azilsartan et le M-II ont traversé le placenta et ont été trouvés dans les fœtus de rates en gestation ; ils ont également été excrétés dans le lait de rates en période de lactation. Dans les études de toxicité pour la reproduction, il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité mâle ou femelle. Aucun effet tératogène n'a été constaté, mais les études menées chez l'animal ont indiqué un effet délétère potentiel sur le développement postnatal de la descendance, comme un faible poids corporel, un léger retard de développement physique (retard d'éruption des incisives, de détachement du pavillon de l'oreille, d'ouverture des yeux) et une mortalité supérieure.

L'azilsartan et le M-II n'ont été associés à aucun signe de potentiel mutagène ni d'activité clastogène importante dans les études *in vitro*, ni à aucun signe de potentiel cancérigène chez les rats et les souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E 421)
Acide fumarique (E 297)
Hydroxyde de sodium
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Croscarmellose sodique
Cellulose microcristalline (E 460)
Stéarate de magnésium (E 572)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes contenant des plaquettes thermoformées en aluminium avec dessicatif.

Présentations :

Une plaquette thermoformée contient 14 ou 15 comprimés.

14, 28, 30, 56, 90 ou 98 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

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

EU/1/11/735/001 14 comprimés

EU/1/11/735/002 28 comprimés

EU/1/11/735/012 30 comprimés

EU/1/11/735/003 56 comprimés

EU/1/11/735/013 90 comprimés

EU/1/11/735/004 98 comprimés

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

7 décembre 2011

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>

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ipreziv 40 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 40 mg d'azilsartan médoxomil (sous forme de potassium).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé rond blanc à blanc cassé de 7,6 mm de diamètre, marqués « ASL » sur une face et « 40 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie initiale recommandée est de 40 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à un maximum de 80 mg une fois par jour chez les patients dont la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée à une dose inférieure.

Un effet antihypertenseur presque maximal est obtenu au bout de 2 semaines et l'effet maximal est atteint dans les 4 semaines.

Si la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée avec Ipreziv seul, une réduction supplémentaire peut être obtenue en administrant Ipreziv en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs, notamment les diurétiques (tels que la chlortalidone et l'hydrochlorothiazide) et les inhibiteurs calciques (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Populations particulières

Patients âgés (65 ans et plus)

Aucune adaptation posologique initiale n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). Toutefois, l'initiation du traitement à la dose de 20 mg peut être envisagée chez les patients très âgés (≥ 75 ans), pouvant présenter un risque d'hypotension artérielle.

Patient insuffisant rénal

Une prudence doit être observée chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale en l'absence de données d'utilisation d'Ipreziv chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Patient insuffisant hépatique

Ipreziv n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation est donc déconseillée dans ce groupe de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

L'expérience étant limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, une surveillance étroite est recommandée et l'initiation du traitement à la dose de 20 mg doit être envisagée (voir rubrique 5.2).

Patient présentant une déplétion volumique intravasculaire

Chez les patients susceptibles de présenter une déplétion du volume intravasculaire ou une déplétion sodée (par exemple, vomissements, diarrhée ou prise de diurétiques à des doses élevées), Ipreziv doit être instauré sous surveillance médicale étroite et l'initiation du traitement à la dose de 20 mg peut être envisagée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque

Une prudence doit être observée chez les patients hypertendus présentant une insuffisance cardiaque congestive en l'absence de données d'utilisation d'Ipreziv chez ces patients (voir rubriques 4.4).

Patient noir

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans la population noire. Toutefois, comme dans le cas des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (AT₁) et inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'efficacité antihypertensive est moins importante chez les patients noirs que chez les autres patients (voir rubrique 5.1). En conséquence, une augmentation progressive des doses d'Ipreziv et le recours à un traitement associé peuvent être plus fréquemment nécessaires pour contrôler la pression artérielle des patients noirs par rapport aux autres patients.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité d'Ipreziv chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration orale. Ipreziv peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'association d'Ipreziv 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

Système rénine-angiotensine-aldostérone actif

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, une insuffisance rénale sévère ou une sténose de l'artère rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système, comme les inhibiteurs de l'enzyme de

conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, a été associé à une hypotension artérielle aiguë, une azotémie, une oligurie ou, rarement, à une insuffisance rénale aiguë. Des effets similaires avec Ipreziv ne peuvent être exclus.

Une prudence doit être observée chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère, une insuffisance cardiaque congestive ou une sténose de l'artère rénale, en l'absence de données d'utilisation d'Ipreziv chez ces patients (voir rubriques 4.2 and 5.2).

Une baisse brutale de la pression artérielle chez des patients atteints d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cérébrovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

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.

Transplantation rénale

Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'Ipreziv chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Insuffisance hépatique

Ipreziv n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation est donc déconseillée dans ce groupe de patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Hypovolémie

Une hypotension symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par Ipreziv chez les patients présentant une déplétion volumique et/ou sodée marquée (par exemple, vomissements, diarrhée ou prise de diurétiques à des doses élevées). L'hypovolémie doit être corrigée avant l'administration d'Ipreziv, ou le traitement doit être mis en œuvre sous surveillance médicale étroite et son initiation à la dose de 20 mg peut être envisagée.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine. En conséquence, l'utilisation d'Ipreziv n'est pas recommandée chez ces patients.

Hyperkaliémie

Comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'utilisation concomitante d'Ipreziv avec des diurétiques hyperkaliémifiants, des suppléments de potassium, et des substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium (par exemple, l'héparine) peut entraîner une élévation de la kaliémie chez les patients hypertendus (voir rubrique 4.5). Chez les patients âgés, chez les patients présentant une insuffisance rénale, les patients diabétiques et/ou présentant des pathologies comorbides, le risque d'hyperkaliémie, potentiellement mortelle, est augmenté. Une surveillance adaptée de la kaliémie devra être réalisée si nécessaire.

Sténose de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

Une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Grossesse

Les ARAII 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 aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Lithium

Comme avec les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'association de lithium et d'IpReziv est déconseillée (voir rubrique 4.5).

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

Association déconseillée

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été rapportées avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Un effet similaire peut se produire avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. En raison du manque d'expérience sur l'utilisation concomitante d'azilsartan médoxomil et du lithium, cette association est déconseillée. Si l'association se révèle nécessaire, une surveillance étroite des taux sériques de lithium est recommandée.

Association nécessitant une précaution d'emploi

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Lorsque les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec des AINS (c'est-à-dire les inhibiteurs sélectifs de la Cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et les AINS non stéroïdiens non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. En outre, l'utilisation concomitante des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'AINS peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale et entraîner une augmentation du potassium sérique. Par conséquent, les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique.

Diurétiques épargneurs de potassium, supplémentation en potassium, substituts de sel contenant du potassium et autres substances pouvant augmenter les taux de potassium

L'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, d'une supplémentation en potassium, de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium (par exemple, l'héparine) peut entraîner une élévation de la kaliémie. Une surveillance adaptée de la kaliémie doit être mise en place (voir rubrique 4.4).

Autres informations

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).

Il n'a pas été observé d'interactions cliniquement significatives dans les études sur l'azilsartan médoxomil ou sur l'azilsartan administré avec l'amlodipine, les antiacides, la chlortalidone, la digoxine, le fluconazole, le glyburide, le kétoconazole, la metformine et la warfarine.

L'azilsartan médoxomil est rapidement hydrolysé en sa fraction active, l'azilsartan, par les estérases

dans le tractus gastro-intestinal et/ou lors de l'absorption du médicament (voir rubrique 5.2). Les études *in vitro* montrent que les interactions basées sur une inhibition de l'estérase sont peu probables.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Ipreziv chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par 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 à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation d'Ipreziv au cours de l'allaitement, Ipreziv est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Fécondité

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet d'Ipreziv sur la fécondité humaine. Il n'a pas été démontré dans les études pré-cliniques que l'azilsartan n'a pas d'effet sur la fécondité mâle ou femelle chez le rat (voir rubrique 5.3).

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

Compte tenu de ses propriétés pharmacodynamiques, il est attendu que l'azilsartan médoxomil ait une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, il devra être pris en compte que des vertiges ou une fatigue peuvent survenir lors de la prise de tout hypertenseur.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La tolérance d'Ipreziv aux doses de 20, 40 ou 80 mg a été évaluée dans le cadre d'études cliniques chez des patients traités pendant une durée allant jusqu'à 56 semaines. Dans ces études cliniques, les réactions indésirables associées au traitement étaient pour la plupart légères ou modérées, avec une incidence globale similaire à celle observée sous placebo. Les vertiges constituent la réaction indésirable la plus fréquente. La fréquence des effets indésirables n'a été corrélée ni au sexe, ni à l'âge ni à l'origine ethnique.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous, présente les effets indésirables issus des données regroupées (doses de 40 et de 80 mg), selon les classes de systèmes d'organes et les termes standards. Les effets indésirables sont classés par fréquence, 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 ($< 1/10\ 000$), incluant les cas isolés. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Dans une étude contrôlée versus placebo, les effets indésirables ont été rapportés avec une fréquence similaire pour la dose de 20 mg et les doses de 40 et de 80 mg.

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Réaction indésirable |
|---|------------------------------|--|
| Affections du système nerveux | Fréquent | Vertiges |
| Affections vasculaires | Peu fréquent | Hypotension artérielle |
| Affections gastro-intestinales | Fréquent Peu fréquent | Diarrhée Nausée |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent Rare | Rash, prurit Angio-oedème |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Peu fréquent | Spasmes musculaires |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Peu fréquent | Fatigue Œdème périphérique |
| Biologie | Fréquent Peu fréquent | Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine Augmentation de la créatinine sanguine Augmentation de l'acide urique sanguin / Hyperuricémie |

Description de réactions indésirables sélectionnées

Lors de l'administration concomitante d'Ipreziv avec la chlortalidone, les augmentations de la créatininémie et l'hypotension sont passées de peu fréquentes à fréquentes.

Lors de l'administration concomitante d'Ipreziv avec l'amlodipine, les œdèmes périphériques sont passés de peu fréquent à fréquent, mais leur fréquence était plus faible que lors de l'administration de l'amlodipine seule.

Biologie

Créatinine sérique

Dans les études en monothérapie randomisées contrôlées versus placebo, l'incidence des élévations de la créatinine sérique après traitement par Ipreziv était similaire à celle observée sous placebo.

L'administration concomitante d'Ipreziv avec des diurétiques, tels que la chlortalidone, a conduit à une incidence supérieure des élévations de la créatinine, ce qui est cohérent avec les observations effectuées avec d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Les élévations de la créatinine sérique lors de la co-administration de Ipreziv avec des

diurétiques ont été accompagnées de réductions plus importantes de la pression artérielle comparativement à l'administration du médicament seul. La plupart de ces élévations étaient transitoires ou n'ont pas progressé lors de la poursuite du traitement. Après l'arrêt du traitement, la plupart des élévations non résolues durant le traitement ont été réversibles, avec un retour des taux de créatinine aux valeurs initiales ou à un niveau proche des valeurs initiales chez la plupart des sujets.

Acide urique

De faibles augmentations de l'acide urique sérique ont été observées avec Ipreziv (10,8 μmol/l) comparativement au placebo (4,3 μmol/l).

Hémoglobine et hématoците

De faibles diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite (diminutions moyennes d'environ 3 g/l et 1 pour cent en volume, respectivement) ont été observées dans les études de monothérapie contrôlées versus placebo. Cet effet est également observé avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone.

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 suspectés via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, www.anism.sante.fr.

4.9 Surdosage

Symptômes

Sur la base de considérations pharmacologiques, les manifestations les plus probables d'un surdosage sont une hypotension symptomatique et des vertiges. Lors des études cliniques contrôlées menées chez des sujets sains, des doses d'Ipreziv allant jusqu'à 320 mg une fois par jour ont été administrées pendant 7 jours et ont été bien tolérées.

Traitement

En cas d'hypotension symptomatique, un traitement symptomatique et de soutien sera instauré et les signes vitaux seront surveillés.

L'azilsartan n'est pas éliminé par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II, isolés
Code ATC : C09CA09

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'azilsartan médoxomil est une pro-drogue adaptée à la voie orale, qui est rapidement transformée en azilsartan, le principe actif. L'azilsartan est un antagoniste sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1) présents dans de nombreux tissus (voir rubrique 5.2). L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine. Les effets physiologiques de l'angiotensine II incluent la vasoconstriction, la stimulation de la synthèse et de la libération d'aldostérone, la stimulation cardiaque et la réabsorption rénale du sodium.

Le blocage des récepteurs de l'angiotensine II inhibe la régulation de la sécrétion de rénine par rétroaction négative de l'angiotensine II, mais les augmentations de l'activité de la rénine plasmatique

et des taux circulants d'angiotensine II qui en résultent ne surpassent pas les effets antihypertenseurs de l'azilsartan.

Hypertension artérielle essentielle

Dans sept études contrôlées en double aveugle, un total de 5 941 patients (3 672 ayant reçu Ipreziv, 801 ayant reçu un placebo et 1 468 ayant reçu un comparateur actif) a été évalué. Globalement, 51 % des patients étaient des hommes et 26 % étaient âgés de 65 ans ou plus (5 % \geq 75 ans) ; 67 % étaient blancs et 19 % étaient noirs.

Deux études randomisées en double aveugle sur 6 semaines ont comparé Ipreziv à un placebo et à des comparateurs actifs. Les réductions versus placebo de la pression artérielle moyenne sur 24 heures par mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) et de la pression artérielle clinique minimale sont présentées dans le tableau ci-dessous pour chaque étude. En outre, Ipreziv 80 mg a conduit à des réductions significativement supérieures de la PAS comparativement aux doses les plus élevées autorisées d'olmésartan médoxomil et de valsartan.

| | Placebo | Ipreziv 20 mg | Ipreziv 40 mg# | Ipreziv 80 mg# | OLM-M 40 mg# | Valsartan 320 mg# |
|---|---------|------------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------------|
| Critère principal de jugement : PAS moyenne sur 24 heures : variation moyenne (MC) entre l'inclusion et la Semaine 6 (mm Hg) | | | | | | |
| Étude 1 | | | | | | |
| Variation depuis l'inclusion | -1,4 | -12,2 * | -13,5 * | -14,6 *† | -12,6 | - |
| Étude 2 | | | | | | |
| Variation depuis l'inclusion | -0,3 | - | -13,4 * | -14,5 *† | -12,0 | -10,2 |
| Critère secondaire de jugement clé : PAS clinique : variation moyenne (MC) entre l'inclusion et la Semaine 6 (mm Hg) (LOCF) | | | | | | |
| Étude 1 | | | | | | |
| Variation depuis l'inclusion | -2,1 | -14,3 * | -14,5 * | -17,6 * | -14,9 | - |
| Étude 2 | | | | | | |
| Variation depuis l'inclusion | -1,8 | - | -16,4 *† | -16,7 *† | -13,2 | -11,3 |

OLM-M = olmésartan médoxomil, MC = moindres carrés, LOCF = last observation carried forward

* Différence significative vs. placebo de 0,05 dans le cadre de l'analyse pas à pas

† Différence significative vs. comparateur(s) de 0,05 dans le cadre de l'analyse pas à pas

Dose maximale atteinte dans l'étude 2. Titration forcée à la Semaine 2, de 20 à 40 mg et de 40 à 80 mg pour Ipreziv, et de 20 à 40 mg et de 160 à 320 mg respectivement pour l'olmésartan médoxomil et le valsartan

Dans ces deux études, les événements indésirables cliniquement importants et les plus fréquents incluaient des vertiges, des maux de tête et une dyslipidémie. Les incidences observées pour Ipreziv, l'olmésartan médoxomil et le valsartan ont été respectivement de 3,0 %, 3,3 % et 1,8 % pour les vertiges, de 4,8 %, 5,5 % et 7,6 % pour les maux de tête et de 3,5 %, 2,4 % et 1,1 % pour la dyslipidémie.

Dans les études versus comparateurs actifs tels que le valsartan ou le ramipril, l'effet de diminution de la pression artérielle avec Ipreziv a été maintenu lors du traitement à long terme. Ipreziv a été associé à une incidence plus faible de la toux (1,2 %) en comparaison avec le ramipril (8,2 %).

L'effet antihypertenseur d'Ipreziv a été observé au cours des deux premières semaines d'administration avec un effet maximal observé à partir de 4 semaines de traitement. L'effet de

diminution de la pression artérielle d'Ipreziv s'est également maintenu tout au long de l'intervalle d'administration de 24 heures. Les rapports de valeurs minimale/maximale de PAS et de PAD corrigées en fonction du placebo étaient d'environ 80 % ou plus.

Il n'a pas été observé d'hypertension rebond après l'arrêt brutal d'Ipreziv au bout de 6 mois de traitement.

Il n'a pas été observé de différence globale de tolérance et d'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une sensibilité supérieure aux effets hypotenseurs chez certains individus âgés ne peut pas être exclue (voir rubrique 4.2). Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'effet antihypertenseur a été plus faible chez les patients noirs (population ayant généralement un faible taux de rénine) que chez les autres patients.

L'administration concomitante d'Ipreziv 40 et 80 mg avec un inhibiteur calcique (amlodipine) ou un diurétique de type thiazidique (chlortalidone) a conduit à des réductions supplémentaires de la pression artérielle comparée à l'autre antihypertenseur seul. Les événements indésirables dose-dépendants, incluant des vertiges, une hypotension artérielle et des élévations de la créatinine sérique, ont été plus fréquents lors de la coadministration avec un diurétique comparativement à Ipreziv seul, tandis que l'hypokaliémie était moins fréquente comparativement au diurétique seul.

Les effets bénéfiques d'Ipreziv sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire et les lésions d'organe cible sont actuellement inconnus.

Effet sur la repolarisation cardiaque

Une étude approfondie des intervalles QT/QTc a été conduite afin d'évaluer le potentiel d'Ipreziv de prolongation de l'intervalle QT/QTc chez des sujets sains. Il n'a pas été mis en évidence de prolongation de l'intervalle QT/QTc à une dose de 320 mg d'Ipreziv.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ipreziv dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hypertension artérielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autres informations

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

Après administration orale, l'azilsartan médoxomil est rapidement hydrolysé en sa fraction active, l'azilsartan, dans le tractus gastro-intestinal et/ou durant l'absorption. Selon des études *in vitro*, la carboxyméthylènebutenolidase est impliquée dans l'hydrolyse au niveau de l'intestin et du foie. Les estérases plasmatiques sont également impliquées dans l'hydrolyse de l'azilsartan médoxomil en azilsartan.

Absorption

La biodisponibilité orale absolue estimée de l'azilsartan médoxomil sur la base des taux plasmatiques d'azilsartan est d'environ 60 %. Après administration orale d'azilsartan médoxomil, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) d'azilsartan sont atteintes en 1,5 à 3 heures. Les aliments n'ont pas d'incidence sur la biodisponibilité de l'azilsartan (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume de distribution de l'azilsartan est d'environ 16 litres. L'azilsartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %), essentiellement l'albumine sérique. La fixation protéique est constante à des concentrations plasmatiques d'azilsartan nettement supérieures aux plages atteintes avec les doses recommandées.

Biotransformation

L'azilsartan est métabolisé en deux métabolites principaux. Le métabolite majeur dans le plasma, désigné par métabolite M-II, est formé par *O*-désalkylation ; le métabolite mineur, dit métabolite M-I, est formé par décarboxylation. Les expositions systémiques aux métabolites majeur et mineur chez l'homme sont respectivement d'environ 50 % et inférieures à 1 % de celles de l'azilsartan. Les M-I et M-II ne contribuent pas à l'activité pharmacologique d'Ipreziv. L'enzyme majeure responsable du métabolisme de l'azilsartan est le CYP2C9.

Élimination

Après l'administration d'une dose orale d'azilsartan médoxomil marqué au ^{14}C , environ 55 % de la radioactivité sont récupérés dans les selles et environ 42 % dans l'urine, avec 15 % de la dose excrétée dans l'urine sous forme d'azilsartan. La demi-vie d'élimination de l'azilsartan est d'environ 11 heures et la clairance rénale est d'environ 2,3 ml/min. Les taux d'équilibre d'azilsartan sont obtenus dans les 5 jours et aucune accumulation dans le plasma ne se produit en cas d'administration quotidienne répétée.

Linéarité/non-linéarité

La proportionnalité à la dose de l'exposition a été établie pour l'azilsartan dans la plage comprise entre 20 mg et 320 mg d'azilsartan médoxomil, après administration unique ou multiple.

Caractéristiques dans des groupes spécifiques de patients

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'azilsartan n'a pas été étudiée chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Population âgée

La pharmacocinétique de l'azilsartan ne diffère pas de manière significative entre les patients jeunes (âgés de 18 à 45 ans) et les patients âgés (âgés de 65 à 85 ans).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, l'exposition totale à l'azilsartan (ASC) a été augmentée de +30 %, +25 % et +95 %. Il n'a pas été observé d'augmentation (+5 %) chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale traités par dialyse. Toutefois, il n'y a pas de données d'utilisation chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou terminale (voir rubrique 4.2). L'hémodialyse n'élimine pas l'azilsartan de la circulation générale.

Insuffisance hépatique

L'administration d'Ipreziv pendant une durée allant jusqu'à 5 jours chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B) a conduit à une légère augmentation de l'exposition à l'azilsartan (AUC augmentée de 1,3 à 1,6 fois (voir rubrique 4.2)). Ipreziv n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

Sexe

La pharmacocinétique de l'azilsartan ne présente pas de différence significative entre hommes et femmes. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base du sexe.

Origine ethnique

La pharmacocinétique de l'azilsartan ne présente pas de différence significative entre les populations noire et blanche. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base de l'origine ethnique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de sécurité préclinique ont porté sur la toxicité à dose répétée, la toxicité pour la reproduction, le potentiel mutagène et le potentiel cancérigène de l'azilsartan médoxomil et du M-II, le métabolite majeur chez l'homme.

Dans les études de toxicité à dose répétée, les doses produisant une exposition comparable à la plage thérapeutique clinique ont causé une réduction des paramètres de la lignée rouge, des modifications des reins et de l'hémodynamique rénale, et une augmentation du potassium sérique chez les animaux normotendus. Ces effets, évités par une supplémentation orale en sels, n'ont pas de signification clinique dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Chez les rats et les chiens, une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales ont été observées. Ces modifications, qui sont également un effet de classe des inhibiteurs des enzymes de conversion de l'angiotensine et d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ne semblent pas présenter de signification clinique.

L'azilsartan et le M-II ont traversé le placenta et ont été trouvés dans les fœtus de rates en gestation ; ils ont également été excrétés dans le lait de rates en période de lactation. Dans les études de toxicité pour la reproduction, il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité mâle ou femelle. Aucun effet tératogène n'a été constaté, mais les études menées chez l'animal ont indiqué un effet délétère potentiel sur le développement postnatal de la descendance, comme un faible poids corporel, un léger retard de développement physique (retard d'éruption des incisives, de détachement du pavillon de l'oreille, d'ouverture des yeux) et une mortalité supérieure.

L'azilsartan et le M-II n'ont été associés à aucun signe de potentiel mutagène ni d'activité clastogène importante dans les études *in vitro*, ni à aucun signe de potentiel cancérigène chez les rats et les souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E 421)
Acide fumarique (E 297)
Hydroxyde de sodium
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Croscarmellose sodique
Cellulose microcristalline (E 460)
Stéarate de magnésium (E 572)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes contenant des plaquettes thermoformées en aluminium avec dessicatif.

Présentations :

Une plaquette thermoformée contient 14 ou 15 comprimés.

14, 28, 30, 56, 90 ou 98 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

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

EU/1/11/735/005 14 comprimés

EU/1/11/735/006 28 comprimés

EU/1/11/735/014 30 comprimés

EU/1/11/735/007 56 comprimés

EU/1/11/735/015 90 comprimés

EU/1/11/735/008 98 comprimés

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

7 décembre 2011

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>

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ipreziv 80 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 80 mg d'azilsartan médoxomil (sous forme de potassium).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé rond blanc à blanc cassé de 9,6 mm de diamètre, marqués « ASL » sur une face et « 80 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie initiale recommandée est de 40 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à un maximum de 80 mg une fois par jour chez les patients dont la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée à une dose inférieure.

Un effet antihypertenseur presque maximal est obtenu au bout de 2 semaines et l'effet maximal est atteint dans les 4 semaines.

Si la pression artérielle n'est pas correctement contrôlée avec Ipreziv seul, une réduction supplémentaire peut être obtenue en administrant Ipreziv en association avec d'autres médicaments antihypertenseurs, notamment les diurétiques (tels que la chlortalidone et l'hydrochlorothiazide) et les inhibiteurs calciques (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Populations particulières

Patients âgés (65 ans et plus)

Aucune adaptation posologique initiale n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). Toutefois, l'initiation du traitement à la dose de 20 mg peut être envisagée chez les patients très âgés (≥ 75 ans), pouvant présenter un risque d'hypotension artérielle.

Patient insuffisant rénal

Une prudence doit être observée chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale en l'absence de données d'utilisation d'Ipreziv chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Patient insuffisant hépatique

Ipreziv n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation est donc déconseillée dans ce groupe de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

L'expérience étant limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, une surveillance étroite est recommandée et l'initiation du traitement à la dose de 20 mg doit être envisagée (voir rubrique 5.2).

Patient présentant une déplétion volumique intravasculaire

Chez les patients susceptibles de présenter une déplétion du volume intravasculaire ou une déplétion sodée (par exemple, vomissements, diarrhée ou prise de diurétiques à des doses élevées), Ipreziv doit être instauré sous surveillance médicale étroite et l'initiation du traitement à la dose de 20 mg peut être envisagée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque

Une prudence doit être observée chez les patients hypertendus présentant une insuffisance cardiaque congestive en l'absence de données d'utilisation d'Ipreziv chez ces patients (voir rubriques 4.4).

Patient noir

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans la population noire. Toutefois, comme dans le cas des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (AT₁) et inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'efficacité antihypertensive est moins importante chez les patients noirs que chez les autres patients (voir rubrique 5.1). En conséquence, une augmentation progressive des doses d'Ipreziv et le recours à un traitement associé peuvent être plus fréquemment nécessaires pour contrôler la pression artérielle des patients noirs par rapport aux autres patients.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité d'Ipreziv chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration orale. Ipreziv peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'association d'Ipreziv 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

Système rénine-angiotensine-aldostérone actif

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, une insuffisance rénale sévère ou une sténose de l'artère rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système, comme les inhibiteurs de l'enzyme de

conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, a été associé à une hypotension artérielle aiguë, une azotémie, une oligurie ou, rarement, à une insuffisance rénale aiguë. Des effets similaires avec Ipreziv ne peuvent être exclus.

Une prudence doit être observée chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale sévère, une insuffisance cardiaque congestive ou une sténose de l'artère rénale, en l'absence de données d'utilisation d'Ipreziv chez ces patients (voir rubriques 4.2 and 5.2).

Une baisse brutale de la pression artérielle chez des patients atteints d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cérébrovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

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.

Transplantation rénale

Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'Ipreziv chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Insuffisance hépatique

Ipreziv n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation est donc déconseillée dans ce groupe de patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Hypovolémie

Une hypotension symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par Ipreziv chez les patients présentant une déplétion volumique et/ou sodée marquée (par exemple, vomissements, diarrhée ou prise de diurétiques à des doses élevées). L'hypovolémie doit être corrigée avant l'administration d'Ipreziv, ou le traitement doit être mis en œuvre sous surveillance médicale étroite et son initiation à la dose de 20 mg peut être envisagée.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-angiotensine. En conséquence, l'utilisation d'Ipreziv n'est pas recommandée chez ces patients.

Hyperkaliémie

Comme avec les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, l'utilisation concomitante d'Ipreziv avec des diurétiques hyperkaliémifiants, des suppléments de potassium, et des substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium (par exemple, l'héparine) peut entraîner une élévation de la kaliémie chez les patients hypertendus (voir rubrique 4.5). Chez les patients âgés, chez les patients présentant une insuffisance rénale, les patients diabétiques et/ou présentant des pathologies comorbides, le risque d'hyperkaliémie, potentiellement mortelle, est augmenté. Une surveillance adaptée de la kaliémie devra être réalisée si nécessaire.

Sténose de la valve aortique et mitrale, cardiomyopathie obstructive hypertrophique

Une prudence particulière est indiquée chez les patients souffrant de sténose aortique ou mitrale ou de cardiomyopathie obstructive hypertrophique.

Grossesse

Les ARAII 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 aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Lithium

Comme avec les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, l'association de lithium et d'IpReziv est déconseillée (voir rubrique 4.5).

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

Association déconseillée

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été rapportées avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Un effet similaire peut se produire avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. En raison du manque d'expérience sur l'utilisation concomitante d'azilsartan médoxomil et du lithium, cette association est déconseillée. Si l'association se révèle nécessaire, une surveillance étroite des taux sériques de lithium est recommandée.

Association nécessitant une précaution d'emploi

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Lorsque les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont administrés simultanément avec des AINS (c'est-à-dire les inhibiteurs sélectifs de la Cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), l'acide acétylsalicylique (> 3 g/jour) et les AINS non stéroïdiens non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. En outre, l'utilisation concomitante des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'AINS peut accroître le risque de détérioration de la fonction rénale et entraîner une augmentation du potassium sérique. Par conséquent, les patients devront être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale devra être envisagée après l'initiation de l'association thérapeutique.

Diurétiques épargneurs de potassium, supplémentation en potassium, substituts de sel contenant du potassium et autres substances pouvant augmenter les taux de potassium

L'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, d'une supplémentation en potassium, de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux de potassium (par exemple, l'héparine) peut entraîner une élévation de la kaliémie. Une surveillance adaptée de la kaliémie doit être mise en place (voir rubrique 4.4).

Autres informations

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).

Il n'a pas été observé d'interactions cliniquement significatives dans les études sur l'azilsartan médoxomil ou sur l'azilsartan administré avec l'amlodipine, les antiacides, la chlortalidone, la digoxine, le fluconazole, le glyburide, le kétoconazole, la metformine et la warfarine.

L'azilsartan médoxomil est rapidement hydrolysé en sa fraction active, l'azilsartan, par les estérases

dans le tractus gastro-intestinal et/ou lors de l'absorption du médicament (voir rubrique 5.2). Les études *in vitro* montrent que les interactions basées sur une inhibition de l'estérase sont peu probables.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Ipreziv chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1^{er} trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par 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 à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation d'Ipreziv au cours de l'allaitement, Ipreziv est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Fécondité

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet d'Ipreziv sur la fécondité humaine. Il n'a pas été démontré dans les études pré-cliniques que l'azilsartan n'a pas d'effet sur la fécondité mâle ou femelle chez le rat (voir rubrique 5.3).

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

Compte tenu de ses propriétés pharmacodynamiques, il est attendu que l'azilsartan médoxomil ait une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, il devra être pris en compte que des vertiges ou une fatigue peuvent survenir lors de la prise de tout hypertenseur.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La tolérance d'Ipreziv aux doses de 20, 40 ou 80 mg a été évaluée dans le cadre d'études cliniques chez des patients traités pendant une durée allant jusqu'à 56 semaines. Dans ces études cliniques, les réactions indésirables associées au traitement étaient pour la plupart légères ou modérées, avec une incidence globale similaire à celle observée sous placebo. Les vertiges constituent la réaction indésirable la plus fréquente. La fréquence des effets indésirables n'a été corrélée ni au sexe, ni à l'âge ni à l'origine ethnique.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous, présente les effets indésirables issus des données regroupées (doses de 40 et de 80 mg), selon les classes de systèmes d'organes et les termes standards. Les effets indésirables sont classés par fréquence, 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 ($< 1/10\ 000$), incluant les cas isolés. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Dans une étude contrôlée versus placebo, les effets indésirables ont été rapportés avec une fréquence similaire pour la dose de 20 mg et les doses de 40 et de 80 mg.

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Réaction indésirable |
|---|------------------------------|--|
| Affections du système nerveux | Fréquent | Vertiges |
| Affections vasculaires | Peu fréquent | Hypotension artérielle |
| Affections gastro-intestinales | Fréquent Peu fréquent | Diarrhée Nausée |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent Rare | Rash, prurit Angio-oedème |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Peu fréquent | Spasmes musculaires |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Peu fréquent | Fatigue Œdème périphérique |
| Biologie | Fréquent Peu fréquent | Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine Augmentation de la créatinine sanguine Augmentation de l'acide urique sanguin / Hyperuricémie |

Description de réactions indésirables sélectionnées

Lors de l'administration concomitante d'Ipreziv avec la chlortalidone, les augmentations de la créatininémie et l'hypotension sont passées de peu fréquentes à fréquentes.

Lors de l'administration concomitante d'Ipreziv avec l'amlodipine, les œdèmes périphériques sont passés de peu fréquent à fréquent, mais leur fréquence était plus faible que lors de l'administration de l'amlodipine seule.

Biologie

Créatinine sérique

Dans les études en monothérapie randomisées contrôlées versus placebo, l'incidence des élévations de la créatinine sérique après traitement par Ipreziv était similaire à celle observée sous placebo.

L'administration concomitante d'Ipreziv avec des diurétiques, tels que la chlortalidone, a conduit à une incidence supérieure des élévations de la créatinine, ce qui est cohérent avec les observations effectuées avec d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Les élévations de la créatinine sérique lors de la co-administration de Ipreziv avec des

diurétiques ont été accompagnées de réductions plus importantes de la pression artérielle comparativement à l'administration du médicament seul. La plupart de ces élévations étaient transitoires ou n'ont pas progressé lors de la poursuite du traitement. Après l'arrêt du traitement, la plupart des élévations non résolues durant le traitement ont été réversibles, avec un retour des taux de créatinine aux valeurs initiales ou à un niveau proche des valeurs initiales chez la plupart des sujets.

Acide urique

De faibles augmentations de l'acide urique sérique ont été observées avec Ipreziv (10,8 μmol/l) comparativement au placebo (4,3 μmol/l).

Hémoglobine et hématoците

De faibles diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite (diminutions moyennes d'environ 3 g/l et 1 pour cent en volume, respectivement) ont été observées dans les études de monothérapie contrôlées versus placebo. Cet effet est également observé avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone.

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 suspectés via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, www.anism.sante.fr.

4.9 Surdosage

Symptômes

Sur la base de considérations pharmacologiques, les manifestations les plus probables d'un surdosage sont une hypotension symptomatique et des vertiges. Lors des études cliniques contrôlées menées chez des sujets sains, des doses d'Ipreziv allant jusqu'à 320 mg une fois par jour ont été administrées pendant 7 jours et ont été bien tolérées.

Traitement

En cas d'hypotension symptomatique, un traitement symptomatique et de soutien sera instauré et les signes vitaux seront surveillés.

L'azilsartan n'est pas éliminé par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II, isolés
Code ATC : C09CA09

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'azilsartan médoxomil est une pro-drogue adaptée à la voie orale, qui est rapidement transformée en azilsartan, le principe actif. L'azilsartan est un antagoniste sélectif des récepteurs de l'angiotensine II (type AT1) présents dans de nombreux tissus (voir rubrique 5.2). L'angiotensine II est la principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine. Les effets physiologiques de l'angiotensine II incluent la vasoconstriction, la stimulation de la synthèse et de la libération d'aldostérone, la stimulation cardiaque et la réabsorption rénale du sodium.

Le blocage des récepteurs de l'angiotensine II inhibe la régulation de la sécrétion de rénine par rétroaction négative de l'angiotensine II, mais les augmentations de l'activité de la rénine plasmatique

et des taux circulants d'angiotensine II qui en résultent ne surpassent pas les effets antihypertenseurs de l'azilsartan.

Hypertension artérielle essentielle

Dans sept études contrôlées en double aveugle, un total de 5 941 patients (3 672 ayant reçu Ipreziv, 801 ayant reçu un placebo et 1 468 ayant reçu un comparateur actif) a été évalué. Globalement, 51 % des patients étaient des hommes et 26 % étaient âgés de 65 ans ou plus (5 % \geq 75 ans) ; 67 % étaient blancs et 19 % étaient noirs.

Deux études randomisées en double aveugle sur 6 semaines ont comparé Ipreziv à un placebo et à des comparateurs actifs. Les réductions versus placebo de la pression artérielle moyenne sur 24 heures par mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) et de la pression artérielle clinique minimale sont présentées dans le tableau ci-dessous pour chaque étude. En outre, Ipreziv 80 mg a conduit à des réductions significativement supérieures de la PAS comparativement aux doses les plus élevées autorisées d'olmésartan médoxomil et de valsartan.

| | Placebo | Ipreziv 20 mg | Ipreziv 40 mg# | Ipreziv 80 mg# | OLM-M 40 mg# | Valsartan 320 mg# |
|---|---------|------------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------------|
| Critère principal de jugement : | | | | | | |
| PAS moyenne sur 24 heures : variation moyenne (MC) entre l'inclusion et la Semaine 6 (mm Hg) | | | | | | |
| Étude 1 | | | | | | |
| Variation depuis l'inclusion | -1,4 | -12,2 * | -13,5 * | -14,6 *† | -12,6 | - |
| Étude 2 | | | | | | |
| Variation depuis l'inclusion | -0,3 | - | -13,4 * | -14,5 *† | -12,0 | -10,2 |
| Critère secondaire de jugement clé : | | | | | | |
| PAS clinique : variation moyenne (MC) entre l'inclusion et la Semaine 6 (mm Hg) (LOCF) | | | | | | |
| Étude 1 | | | | | | |
| Variation depuis l'inclusion | -2,1 | -14,3 * | -14,5 * | -17,6 * | -14,9 | - |
| Étude 2 | | | | | | |
| Variation depuis l'inclusion | -1,8 | - | -16,4 *† | -16,7 *† | -13,2 | -11,3 |

OLM-M = olmésartan médoxomil, MC = moindres carrés, LOCF = last observation carried forward

* Différence significative vs. placebo de 0,05 dans le cadre de l'analyse pas à pas

† Différence significative vs. comparateur(s) de 0,05 dans le cadre de l'analyse pas à pas

Dose maximale atteinte dans l'étude 2. Titration forcée à la Semaine 2, de 20 à 40 mg et de 40 à 80 mg pour Ipreziv, et de 20 à 40 mg et de 160 à 320 mg respectivement pour l'olmésartan médoxomil et le valsartan

Dans ces deux études, les événements indésirables cliniquement importants et les plus fréquents incluaient des vertiges, des maux de tête et une dyslipidémie. Les incidences observées pour Ipreziv, l'olmésartan médoxomil et le valsartan ont été respectivement de 3,0 %, 3,3 % et 1,8 % pour les vertiges, de 4,8 %, 5,5 % et 7,6 % pour les maux de tête et de 3,5 %, 2,4 % et 1,1 % pour la dyslipidémie.

Dans les études versus comparateurs actifs tels que le valsartan ou le ramipril, l'effet de diminution de la pression artérielle avec Ipreziv a été maintenu lors du traitement à long terme. Ipreziv a été associé à une incidence plus faible de la toux (1,2 %) en comparaison avec le ramipril (8,2 %).

L'effet antihypertenseur d'Ipreziv a été observé au cours des deux premières semaines d'administration avec un effet maximal observé à partir de 4 semaines de traitement. L'effet de

diminution de la pression artérielle d'Ipreziv s'est également maintenu tout au long de l'intervalle d'administration de 24 heures. Les rapports de valeurs minimale/maximale de PAS et de PAD corrigées en fonction du placebo étaient d'environ 80 % ou plus.

Il n'a pas été observé d'hypertension rebond après l'arrêt brutal d'Ipreziv au bout de 6 mois de traitement.

Il n'a pas été observé de différence globale de tolérance et d'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une sensibilité supérieure aux effets hypotenseurs chez certains individus âgés ne peut pas être exclue (voir rubrique 4.2). Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'effet antihypertenseur a été plus faible chez les patients noirs (population ayant généralement un faible taux de rénine) que chez les autres patients.

L'administration concomitante d'Ipreziv 40 et 80 mg avec un inhibiteur calcique (amlodipine) ou un diurétique de type thiazidique (chlortalidone) a conduit à des réductions supplémentaires de la pression artérielle comparée à l'autre antihypertenseur seul. Les événements indésirables dose-dépendants, incluant des vertiges, une hypotension artérielle et des élévations de la créatinine sérique, ont été plus fréquents lors de la coadministration avec un diurétique comparativement à Ipreziv seul, tandis que l'hypokaliémie était moins fréquente comparativement au diurétique seul.

Les effets bénéfiques d'Ipreziv sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire et les lésions d'organe cible sont actuellement inconnus.

Effet sur la repolarisation cardiaque

Une étude approfondie des intervalles QT/QTc a été conduite afin d'évaluer le potentiel d'Ipreziv de prolongation de l'intervalle QT/QTc chez des sujets sains. Il n'a pas été mis en évidence de prolongation de l'intervalle QT/QTc à une dose de 320 mg d'Ipreziv.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ipreziv dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'hypertension artérielle (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autres informations

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

Après administration orale, l'azilsartan médoxomil est rapidement hydrolysé en sa fraction active, l'azilsartan, dans le tractus gastro-intestinal et/ou durant l'absorption. Selon des études *in vitro*, la carboxyméthylènebutenolidase est impliquée dans l'hydrolyse au niveau de l'intestin et du foie. Les estérases plasmatiques sont également impliquées dans l'hydrolyse de l'azilsartan médoxomil en azilsartan.

Absorption

La biodisponibilité orale absolue estimée de l'azilsartan médoxomil sur la base des taux plasmatiques d'azilsartan est d'environ 60 %. Après administration orale d'azilsartan médoxomil, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) d'azilsartan sont atteintes en 1,5 à 3 heures. Les aliments n'ont pas d'incidence sur la biodisponibilité de l'azilsartan (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume de distribution de l'azilsartan est d'environ 16 litres. L'azilsartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %), essentiellement l'albumine sérique. La fixation protéique est constante à des concentrations plasmatiques d'azilsartan nettement supérieures aux plages atteintes avec les doses recommandées.

Biotransformation

L'azilsartan est métabolisé en deux métabolites principaux. Le métabolite majeur dans le plasma, désigné par métabolite M-II, est formé par *O*-désalkylation ; le métabolite mineur, dit métabolite M-I, est formé par décarboxylation. Les expositions systémiques aux métabolites majeur et mineur chez l'homme sont respectivement d'environ 50 % et inférieures à 1 % de celles de l'azilsartan. Les M-I et M-II ne contribuent pas à l'activité pharmacologique d'Ipreziv. L'enzyme majeure responsable du métabolisme de l'azilsartan est le CYP2C9.

Élimination

Après l'administration d'une dose orale d'azilsartan médoxomil marqué au ^{14}C , environ 55 % de la radioactivité sont récupérés dans les selles et environ 42 % dans l'urine, avec 15 % de la dose excrétée dans l'urine sous forme d'azilsartan. La demi-vie d'élimination de l'azilsartan est d'environ 11 heures et la clairance rénale est d'environ 2,3 ml/min. Les taux d'équilibre d'azilsartan sont obtenus dans les 5 jours et aucune accumulation dans le plasma ne se produit en cas d'administration quotidienne répétée.

Linéarité/non-linéarité

La proportionnalité à la dose de l'exposition a été établie pour l'azilsartan dans la plage comprise entre 20 mg et 320 mg d'azilsartan médoxomil, après administration unique ou multiple.

Caractéristiques dans des groupes spécifiques de patients

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'azilsartan n'a pas été étudiée chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Population âgée

La pharmacocinétique de l'azilsartan ne diffère pas de manière significative entre les patients jeunes (âgés de 18 à 45 ans) et les patients âgés (âgés de 65 à 85 ans).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère, l'exposition totale à l'azilsartan (ASC) a été augmentée de +30 %, +25 % et +95 %. Il n'a pas été observé d'augmentation (+5 %) chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale traités par dialyse. Toutefois, il n'y a pas de données d'utilisation chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou terminale (voir rubrique 4.2). L'hémodialyse n'élimine pas l'azilsartan de la circulation générale.

Insuffisance hépatique

L'administration d'Ipreziv pendant une durée allant jusqu'à 5 jours chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B) a conduit à une légère augmentation de l'exposition à l'azilsartan (AUC augmentée de 1,3 à 1,6 fois (voir rubrique 4.2)). Ipreziv n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

Sexe

La pharmacocinétique de l'azilsartan ne présente pas de différence significative entre hommes et femmes. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base du sexe.

Origine ethnique

La pharmacocinétique de l'azilsartan ne présente pas de différence significative entre les populations noire et blanche. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base de l'origine ethnique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de sécurité préclinique ont porté sur la toxicité à dose répétée, la toxicité pour la reproduction, le potentiel mutagène et le potentiel cancérigène de l'azilsartan médoxomil et du M-II, le métabolite majeur chez l'homme.

Dans les études de toxicité à dose répétée, les doses produisant une exposition comparable à la plage thérapeutique clinique ont causé une réduction des paramètres de la lignée rouge, des modifications des reins et de l'hémodynamique rénale, et une augmentation du potassium sérique chez les animaux normotendus. Ces effets, évités par une supplémentation orale en sels, n'ont pas de signification clinique dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Chez les rats et les chiens, une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales ont été observées. Ces modifications, qui sont également un effet de classe des inhibiteurs des enzymes de conversion de l'angiotensine et d'autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ne semblent pas présenter de signification clinique.

L'azilsartan et le M-II ont traversé le placenta et ont été trouvés dans les fœtus de rates en gestation ; ils ont également été excrétés dans le lait de rates en période de lactation. Dans les études de toxicité pour la reproduction, il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité mâle ou femelle. Aucun effet tératogène n'a été constaté, mais les études menées chez l'animal ont indiqué un effet délétère potentiel sur le développement postnatal de la descendance, comme un faible poids corporel, un léger retard de développement physique (retard d'éruption des incisives, de détachement du pavillon de l'oreille, d'ouverture des yeux) et une mortalité supérieure.

L'azilsartan et le M-II n'ont été associés à aucun signe de potentiel mutagène ni d'activité clastogène importante dans les études *in vitro*, ni à aucun signe de potentiel cancérigène chez les rats et les souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E 421)
Acide fumarique (E 297)
Hydroxyde de sodium
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Croscarmellose sodique
Cellulose microcristalline (E 460)
Stéarate de magnésium (E 572)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes contenant des plaquettes thermoformées en aluminium avec dessicatif.

Présentations :

Une plaquette thermoformée contient 14 ou 15 comprimés.

14, 28, 30, 56, 90 ou 98 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

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

EU/1/11/735/016 14 comprimés

EU/1/11/735/009 28 comprimés

EU/1/11/735/017 30 comprimés

EU/1/11/735/010 56 comprimés

EU/1/11/735/018 90 comprimés

EU/1/11/735/011 98 comprimés

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

7 décembre 2011

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>

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE 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**

Ce médicament n'est plus autorisé

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Ireland

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

• Plan de gestion des risques (PGR)

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 MEDICAMENT

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ipreziv 20 mg comprimés
azilsartan médoxomil

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

Chaque comprimé contient 20 mg d'azilsartan médoxomil (sous forme de potassium)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
56 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

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

EU/1/11/735/001 14 comprimés
EU/1/11/735/002 28 comprimés
EU/1/11/735/012 30 comprimés
EU/1/11/735/003 56 comprimés
EU/1/11/735/013 90 comprimés
EU/1/11/735/004 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

Ipreziv 20 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Plaquette thermoformée

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ipreziv 20 mg comprimés
azilsartan médoxomil

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

Logo de Takeda

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ipreziv 40 mg comprimés
azilsartan médoxomil

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

Chaque comprimé contient 40 mg d'azilsartan médoxomil (sous forme de potassium)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
56 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

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

EU/1/11/735/005 14 comprimés
EU/1/11/735/006 28 comprimés
EU/1/11/735/014 30 comprimés
EU/1/11/735/007 56 comprimés
EU/1/11/735/015 90 comprimés
EU/1/11/735/008 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

Ipreziv 40 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Plaquette thermoformée

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ipreziv 40 mg comprimés
azilsartan médoxomil

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

Logo de Takeda

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ipreziv 80 mg comprimés
azilsartan médoxomil

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

Chaque comprimé contient 80 mg d'azilsartan médoxomil (sous forme de potassium)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
56 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

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

EU/1/11/735/016 14 comprimés
EU/1/11/735/009 28 comprimés
EU/1/11/735/017 30 comprimés
EU/1/11/735/010 56 comprimés
EU/1/11/735/018 90 comprimés
EU/1/11/735/011 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

Ipreziv 80 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Plaquette thermoformée

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ipreziv 80 mg comprimés
azilsartan médoxomil

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

Logo de Takeda

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

IPREZIV 20 MG COMPRIMÉS IPREZIV 40 MG COMPRIMÉS IPREZIV 80 MG COMPRIMÉS azilsartan médoxomil

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables

Veillez lire attentivement 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 d'autres questions, interrogez 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 leurs symptômes 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 Ipreziv et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ipreziv
3. Comment prendre Ipreziv
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ipreziv
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE IPREZIV ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Ipreziv contient une substance active appelée azilsartan médoxomil et appartient à une classe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII). L'angiotensine II est une substance présente naturellement dans l'organisme, qui provoque la constriction des vaisseaux sanguins et donc l'augmentation de la pression artérielle. Ipreziv inhibe cet effet, entraînant un relâchement des vaisseaux sanguins qui contribue à abaisser la pression artérielle.

Ce médicament est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle (élévation de la pression artérielle) chez les patients adultes (âgés de plus de 18 ans).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE IPREZIV

Ne prenez jamais Ipreziv si vous

- **êtes allergique** (hypersensible) à l'azilsartan médoxomil ou à l'un des autres composants contenus dans Ipreziv (voir rubrique 6).
- **êtes enceinte de plus de 3 mois.** (Il est également préférable d'éviter de prendre Ipreziv au début de la grossesse – voir la rubrique « Grossesse ».)
- 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

Prévenez votre médecin avant de prendre Ipreziv ou au cours du traitement par Ipreziv si vous :

- avez des problèmes rénaux
- êtes traité(e) par dialyse ou avez récemment reçu une greffe de rein
- êtes atteint(e) d'une maladie hépatique grave
- avez des problèmes cardiaques (incluant une insuffisance cardiaque, une récente crise cardiaque)
- avez déjà été victime d'un accident vasculaire cérébral (AVC)
- avez une pression artérielle basse ou avez des vertiges ou des étourdissements
- souffrez de vomissements ou de diarrhée importante ou avez présenté récemment des vomissements sévères
- avez des taux élevés de potassium dans le sang
- souffrez d'une maladie des glandes surrénales appelée hyperaldostéronisme primaire
- avez été informé que vous présentez un rétrécissement des valvules du cœur (appelé « sténose de la valve aortique ou mitrale ») ou que votre muscle cardiaque est anormalement épais (« cardiomyopathie obstructive hypertrophique »).
- prenez l'un des médicaments suivants pour traiter une hypertension :
 - o 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.
 - o 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 Ipreziv »

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Ipreziv est déconseillé en début de grossesse, et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique Grossesse).

Comme on l'observe avec tous les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, il se peut que l'azilsartan médoxomil soit moins efficace pour abaisser la pression artérielle chez les patients noirs.

Enfants et adolescents

Il n'existe aucune expérience sur l'utilisation d'Ipreziv chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, Ipreziv ne doit pas être administré aux enfants ni aux adolescents.

Autres médicaments et Ipreziv

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ipreziv peut avoir une incidence sur le fonctionnement de certains autres médicaments et certains médicaments peuvent avoir une incidence sur Ipreziv.

En particulier, vous devez informer votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Lithium (médicament utilisé pour les problèmes de santé mentale)
- Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'ibuprofène, le diclofénac ou le célécoxib (médicaments utilisés pour soulager la douleur et réduire l'inflammation)
- Aspirine (acide acétylsalicylique) à une dose supérieure à 3 g par jour (médicament utilisé pour soulager la douleur et réduire l'inflammation)
- Médicaments qui augmentent la quantité de potassium dans le sang ; ils incluent la supplémentation potassique, les médicaments épargneurs de potassium (certains diurétiques) ou les substituts de sel contenant du potassium
- Héparine (médicament utilisé pour diluer le sang)
- Diurétiques
- Aliskiren et autres médicaments abaissant la pression artérielle (inhibiteur de l'enzyme de

conversion de l'angiotensine ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, comme enalapril, lisinopril, ramipril ou valsartan, telmisartan, irbesartan).

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 Ipreziv » et « Avertissements et précautions »).

Grossesse et allaitement

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de prendre Ipreziv avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Ipreziv. Ipreziv est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point d'allaiter. Ipreziv est déconseillé chez les femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable qu'Ipreziv ait un effet sur la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Toutefois l'apparition de vertiges et d'une fatigue est possible chez certaines personnes au cours d'un traitement par Ipreziv et si c'est votre cas, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ni de machines.

3. COMMENT PRENDRE IPREZIV

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Il est important de continuer à prendre Ipreziv chaque jour.

Ipreziv se prend par voie orale. Avalez les comprimés avec une quantité importante d'eau.

Vous pouvez prendre Ipreziv avec ou sans aliments.

- La dose de départ habituelle est de 40 mg une fois par jour. Votre médecin peut augmenter cette dose jusqu'à un maximum de 80 mg une fois par jour, en fonction de la réponse de la pression artérielle.
- Chez les patients très âgés (75 ans et au-delà), le médecin peut recommander une dose initiale plus faible de 20 mg une fois par jour.
- Si vous souffrez d'une maladie légère à modérée du foie, le médecin peut recommander une dose initiale plus faible de 20 mg une fois par jour.
- Chez les patients ayant récemment perdu des liquides corporels, par exemple par vomissements ou diarrhée, ou par la prise de diurétiques, le médecin peut recommander une dose initiale plus faible de 20 mg une fois par jour.
- Si vous souffrez déjà d'une maladie sévère des reins ou d'une insuffisance cardiaque, votre médecin décidera de la dose initiale la plus appropriée.

Une diminution de votre pression artérielle sera mesurable dans les 2 semaines suivant le début du traitement et l'effet maximal sera observé dans les 4 semaines.

Si vous avez pris plus d'Ipreziv que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop de comprimés, ou si quelqu'un d'autre prend votre médicament, contactez votre médecin immédiatement. Des vertiges ou des étourdissements sont possibles.

Si vous oubliez de prendre Ipreziv

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez de prendre Ipreziv

Si vous arrêtez de prendre Ipreziv, il est possible que votre pression artérielle augmente de nouveau. Par conséquent, n'arrêtez pas Ipreziv sans avoir au préalable discuté avec votre médecin des autres options thérapeutiques disponibles.

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 INDESIRABLES EVENTUELS

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

ARRETEZ de prendre Ipreziv et contactez un médecin immédiatement si vous présentez l'une quelconque des réactions allergiques suivantes qui surviennent rarement (moins d'un patient sur 1000) :

- Difficultés pour respirer, ou pour avaler ou gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge (angioedème)
- Démangeaisons de la peau avec apparition de bosses.

Les autres effets indésirables possibles incluent :

Effets indésirables fréquents, concernant moins de 1 patient sur 10 :

- Vertiges
- Diarrhée
- Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (indicateur de lésions musculaires).

Effets indésirables peu fréquents, concernant moins de 1 patient sur 100 :

- Faible pression artérielle, pouvant entraîner des vertiges ou des étourdissements
- Fatigue
- Gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (œdème périphérique)
- Rash cutanée et démangeaison
- Nausée
- Spasmes musculaires
- Augmentation de la créatinine sérique (indicateur de fonction rénale)
- Augmentation de l'acide urique dans le sang (indicateur de la fonction rénale).

Effets indésirables rares, concernant moins de 1 patient sur 1000 :

- Modifications des résultats des tests sanguins, incluant une baisse de la concentration d'une protéine des globules rouges (hémoglobine).

Lorsque Ipreziv est pris avec la chlortalidone (un diurétique), des taux sanguins élevés de certaines substances chimiques (comme la créatinine), qui sont des indicateurs de la fonction rénale, sont fréquemment observés (chez moins d'1 utilisateur sur 10), et une baisse de la pression artérielle est également fréquente.

Le gonflement des mains, des chevilles ou des pieds est plus fréquent (chez moins d'1 utilisateur sur 10) lorsque Ipreziv est pris avec l'amlodipine (un inhibiteur calcique destiné au traitement de l'hypertension artérielle) que lorsque Ipreziv est pris seul (moins d'1 utilisateur sur 100). La fréquence la plus élevée de cet événement est observée lorsque l'amlodipine est prise seule.

Déclarations des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou 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 de déclaration national : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, www.anism.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER IPREZIV

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

Ne pas utiliser Ipreziv après la date de péremption mentionnée sur la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conserver Ipreziv dans l'emballage d'origine, afin de le protéger de la lumière et de l'humidité. Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières en termes de température de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Que contient Ipreziv

- La **substance active** est l'azilsartan médoxomil (sous forme de potassium) à la dose de 20 mg, 40 mg ou 80 mg.
- Les **autres composants** sont le mannitol, l'acide fumarique, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxypropylcellulose, la croscarmellose sodique, la cellulose microcristalline et le stéarate de magnésium.

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

Ipreziv se présente sous la forme de comprimés ronds blancs avec « ASL » gravé sur une face et « 20 », « 40 » ou « 80 » sur l'autre face.

Ipreziv est proposé en plaquettes thermoformées contenant chacune 14 ou 15 comprimés, conditionnées dans des boîtes contenant :

- 14, 28, 30, 56, 90 ou 98 comprimés pour les comprimés de 20 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 ou 98 comprimés pour les comprimés de 40 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 ou 98 comprimés pour les comprimés de 80 mg

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Danemark

Fabricant:

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, Co. Wicklow, Irlande

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

Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

България

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Česká republika

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Danmark

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB
Tlf: +46 (0) 8 5861 3380

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325

Eesti

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 0203 116 8000

Ελλάδα

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Τηλ: +44 (0) 203 116 8000

España

Takeda Farmacéutica España
Tel: +34 93 184 5730

France

Laboratoires Takeda
Tél: +33 (0) 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 1628 537 900

Ísland

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB
Sími: +46 (0) 8 5052 1105

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Lietuva

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 (0) 203 116 8000

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Magyarország

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 (0) 23 566 8777

Norge

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB
Tlf: +46 (0) 8 5861 3380

Österreich

Takeda Pharma Ges m.b.H
Tel: +43 (1) 524 40 64

Polska

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 (0) 203 116 8000

Portugal

Takeda - Farmacêuticos Portugal
Tel: +351 21 464 32 22

România

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 (0) 203 116 8000

Slovenija

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 (0) 203 116 8000

Slovenská republika

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 (0) 203 116 8000

Suomi/Finland

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 5052 1105

Κύπρος

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Τηλ: +44 (0) 203 116 8000

Sverige

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB
Tel: + 46 (0) 8 5861 3380

Latvija

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 (0) 203 116 8000

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 1628 537 900

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/YYYY}

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

Ce médicament n'est plus autorisé