ANSM - Mis à jour le : 16/06/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IRBESARTAN SANDOZ 75 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg d'irbésartan.

Excipient(s) à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, ovale, biconvexe, comportant la mention « 75 » gravée sur une face et une barre de cassure sur l'autre face.

La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie initiale et d'entretien habituelle recommandée est de 150 mg, administrée en une seule prise par jour. IRBESARTAN SANDOZ à la dose de 150 mg une fois par jour permet généralement un meilleur contrôle de la pression artérielle sur 24 heures que la dose de 75 mg. Cependant, l'initiation du traitement avec 75 mg par jour pourra être envisagée particulièrement chez les patients hémodialysés ou les patients âgés de plus de 75 ans.

Chez les patients insuffisamment contrôlés à la dose de 150 mg une fois par jour, la posologie peut être augmentée à 300 mg ou un autre agent antihypertenseur peut être ajouté (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1). En particulier, il a été démontré que l'addition d'un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide a un effet additif avec IRBESARTAN SANDOZ (voir rubrique 4.5).

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

préférable pour le traitement de l'atteinte rénale.

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

Populations particulières

Insuffisance rénale :

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

Insuffisance hépatique :

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

Sujets âgés :

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

Population pédiatrique :

L'efficacité et la tolérance d'IRBESARTAN SANDOZ chez l'enfant âgé de 0 à 18 ans n'a pas été établie. Les données disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

IRBESARTAN SANDOZ doit être administré en une seule prise par jour, au cours ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypovolémie :

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

Hypertension artérielle rénovasculaire :

Il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale lorsque des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle rénale sur rein fonctionnel unique, reçoivent des médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Bien que cela n'ait pas été documenté avec IRBESARTAN SANDOZ, un

phénomène similaire est à prévoir avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II.

Insuffisance rénale et transplantation rénale :

Quand IRBESARTAN SANDOZ est utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, un contrôle périodique du potassium et de la créatinine sérique est recommandé. Aucune expérience n'est disponible concernant l'utilisation d'IRBESARTAN SANDOZ chez les patients ayant eu une transplantation rénale récente.

Patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une atteinte rénale :

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

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARAII) 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, d'ARAII ou d'aliskiren, n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

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

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

Hyperkaliémie :

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

Hypoglycémie :

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

Angiœdème intestinal :

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

Lithium :

L'association du lithium et d'IRBESARTAN SANDOZ est déconseillée (voir rubrique 4.5).

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

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

Hyperaldostéronisme primaire :

Les patients avec hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux médicaments antihypertenseurs agissant par l'intermédiaire de l'inhibition du système rénine-

angiotensine. En conséquence, l'utilisation d'IRBESARTAN SANDOZ n'est pas recommandée.

Général :

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

Différences ethniques :

De même que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'irbésartan et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II semblent présenter une moindre efficacité antihypertensive dans la population noire que dans les autres populations. Cette caractéristique pourrait être liée à une prévalence plus importante de sujets hypertendus avec un taux de rénine bas dans la population noire par rapport aux autres populations.

Grossesse :

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (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).

IRBESARTAN SANDOZ contient du lactose et du sodium :

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

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

Population pédiatrique :

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

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

+ Diurétiques et autres antihypertenseurs :

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

+ Produits contenant de l'aliskiren ou un IEC :

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et

l’altération de la fonction rénale (incluant l’insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l’utilisation d’un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

+ Supplémentation en potassium ou diurétiques épargneurs de potassium :

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

+ Lithium :

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

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

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

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

Autres informations sur les interactions de l'irbésartan :

Dans les études cliniques, la pharmacocinétique de l'irbésartan n'a pas été modifiée par l'administration simultanée d'hydrochlorothiazide. L'irbésartan est principalement métabolisé par le CYP2C9 et dans une moindre mesure par glucuronidation. Il n'a pas été observé d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques significatives quand l'irbésartan a été administré simultanément avec la warfarine, un médicament métabolisé par le CYP2C9. Les effets des inducteurs du CYP2C9, tels que la rifampicine, sur la pharmacocinétique de l'irbésartan n'ont pas été évalués. La pharmacocinétique de la digoxine n'a pas été altérée par l'administration simultanée d'irbésartan.

+ Répaglinide :

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er 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 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe de médicaments. 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 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute 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'IRBESARTAN SANDOZ au cours de l'allaitement, IRBESARTAN SANDOZ est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité mieux bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

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

Fertilité

L'irbésartan n'a pas présenté d'effets sur la fertilité des rats traités et leurs descendances jusqu'aux doses entrainant les premiers signes de toxicité parentale (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8. Effets indésirables

Lors des essais cliniques contrôlés versus placebo, menés chez des patients hypertendus, l'incidence globale des événements indésirables ne présentait pas de différence entre le groupe traité par irbésartan (56,2 %) et le groupe recevant un placebo (56,5 %). Les interruptions de traitement dues aux événements indésirables d'ordre clinique ou biologique étaient moins fréquentes chez les patients traités par irbésartan (3,3 %) que chez les patients sous placebo (4,5 %). L'incidence des événements indésirables était indépendante de la posologie (dans la fourchette des posologies recommandées), du sexe, de l'âge, de l'origine ethnique ou de la

durée du traitement.

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques versus placebo dans lesquelles 1965 patients ont reçu de l'irbésartan. Chez les patients hypertendus diabétiques ayant une insuffisance rénale chronique et une protéinurie patente, les effets indésirables marqués d'une (*) ont été rapportés en plus chez plus de 2 % des patients et en excès par rapport au placebo.

La fréquence des effets indésirables listés ci-après est définie selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à 1/10) ; peu fréquent (? 1/1000 à 1/100) ; rare (? 1/10000 à 1/1000) ; très rare (1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

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

Classe Système Organe	**Fréquence**	**Effet indésirable**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Indéterminée	Anémie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Réactions d'hypersensibilité, telles angio-oedème, rash, urticaire, réaction anaphylactique, choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Indéterminée	Hyperkaliémie, hypoglycémie
Affections du système nerveux	Fréquent	Sensation de vertige, vertige orthostatique*
	Indéterminée	Vertige, céphalée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Indéterminée	Acouphènes
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension orthostatique*
	Peu fréquent	Bouffée vaso-motrice
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausée/vomissement
	Peu fréquent	Diarrhée, dyspepsie/brûlure d'estomac
	Rare	Angiœdème intestinal
	Indéterminée	Dysgueusie
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Ictère
	Indéterminée	Hépatite, anomalie de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Indéterminée	Vascularite leucocytoclasique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleur musculo-squelettique*

Indéterminée	Arthralgie, myalgie (associée dans certains cas à une augmentation des taux plasmatiques de créatine kinase), crampes musculaires	
Affections du rein et des voies urinaires	Indéterminée	Altération de la fonction rénale y compris des cas d’insuffisance rénale chez des patients à risque (voir rubrique 4.4)
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Dysfonctionnement sexuel
Troubles généraux et anomalies au site d’administration	Fréquent	Fatigue
	Peu fréquent	Douleur thoracique
Investigations	Très fréquent	Une hyperkaliémie* est survenue plus souvent chez les patients diabétiques traités par irbésartan que chez ceux traités par placebo. Chez les patients hypertendus diabétiques ayant une microalbuminurie et une fonction rénale normale, une hyperkaliémie (? 5,5 mEq/l) est survenue chez 29,4 % (c'est-à-dire très fréquemment) des patients du groupe irbésartan 300 mg et chez 22 % des patients du groupe placebo. Chez les patients hypertendus diabétiques ayant une insuffisance rénale chronique et une protéinurie patente, une hyperkaliémie (? 5,5 mEq/l) est survenue chez 46,3 % des patients du groupe irbésartan et 26,3 % des patients du groupe placebo.
	Fréquent	Des augmentations significatives de la créatine kinase plasmatique ont été observées fréquemment (1,7 %) chez les sujets traités par irbésartan. Aucune de ces augmentations n’a été associée à des événements musculo-squelettiques cliniquement identifiables. Chez 1,7 % des patients hypertendus ayant une atteinte rénale diabétique avancée traitée par l'irbésartan, une diminution de l’hémoglobine*, non cliniquement significative a été observée.

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Symptômes :

Aucune toxicité n'a été rapportée suite à l'exposition d'adultes à des doses allant jusqu'à 900 mg/jour pendant 8 semaines. En cas de surdosage, les signes cliniques les plus probables seraient une hypotension et une tachycardie. Une bradycardie pourrait également survenir.

Traitement :

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine – angiotensine, Bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine-II, code ATC : C09CA04.

Mécanisme d’action :

IRBESARTAN SANDOZ est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de l'angiotensine-II (type AT1), actif par voie orale. L’irbésartan bloque tous les effets de l'angiotensine-II, faisant intervenir les récepteurs AT1, indépendamment de l'origine ou de la voie de synthèse de l'angiotensine-II. L'antagonisme sélectif des récepteurs de l'angiotensine-II (AT1) provoque une élévation des taux plasmatiques de rénine et des taux d'angiotensine-II et une baisse de la concentration plasmatique d'aldostérone. La kaliémie n'est pas modifiée de façon significative par l'irbésartan seul aux doses recommandées. L'irbésartan n'inhibe pas l'ECA (kininase-II), enzyme qui génère la formation d'angiotensine-II et qui dégrade également la bradykinine en métabolites inactifs. L'irbésartan ne nécessite pas une activation métabolique pour être actif.

Efficacité clinique :

Hypertension

L'irbésartan abaisse la pression artérielle en entraînant des changements minimes de la fréquence cardiaque. La baisse de la pression artérielle est dose-dépendante avec une tendance vers un plateau aux doses supérieures à 300 mg, en une seule prise par jour. Des doses de 150 à 300 mg, en une prise quotidienne, abaissent les valeurs de la pression artérielle, en position couchée ou assise, en moyenne de 8-13/5-8 mm Hg (PAS/PAD) à la 24ème heure après la prise (vallée). Cette baisse est supérieure à celle observée sous placebo.

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

L'effet antihypertenseur d'IRBESARTAN SANDOZ se manifeste en une à deux semaines, l'effet maximal étant observé quatre à six semaines après le début du traitement. Les effets antihypertenseurs se maintiennent lors des traitements au long cours. La pression artérielle revient progressivement à son état initial après arrêt du traitement. Un arrêt du traitement n'entraîne pas d'effet rebond.

Les effets antihypertenseurs de l'irbésartan et des diurétiques thiazidiques sont additifs. Chez les patients qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par l'irbésartan seul, l'addition d'une faible dose d'hydrochlorothiazide (12,5 mg) à l'irbésartan en une prise quotidienne produit une baisse plus importante de la PA, ajustée par rapport au placebo, 24 heures après la prise (vallée), de 7-10/3-6 mm Hg (PAS/PAD).

L'efficacité d'IRBESARTAN SANDOZ est indépendante de l'âge ou du sexe. Comme pour les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, la population noire hypertendue présente une réponse notablement moindre à l'irbésartan administré seul. Quand l'irbésartan est administré en association avec une faible dose d'hydrochlorothiazide (par exemple 12,5 mg par jour), la réponse antihypertensive de la population noire rejoint celle des autres populations.

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

Population pédiatrique

La baisse de pression artérielle avec des doses, obtenues après titration, d'irbésartan de 0,5 mg/kg (faible), 1,5 mg/kg (moyenne) et 4,5 mg/kg (forte) a été évaluée chez 318 enfants et adolescents hypertendus ou à risque (diabétiques, antécédents familiaux d'hypertension) âgés de 6 à 16 ans sur une période de trois semaines. A la fin des trois semaines, la baisse moyenne par rapport à la valeur initiale du critère principal d'efficacité, pression artérielle systolique en position assise à la vallée (PAS ass), était de 11,7 mm Hg (faible dose), 9,3 mm Hg (dose moyenne) et 13,2 mm Hg (forte dose). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ces doses. La baisse moyenne ajustée de la pression artérielle diastolique en position assise à la vallée (PAD ass) était la suivante : 3,8 mm Hg (faible dose), 3,2 mm Hg (dose moyenne), 5,6 mm Hg (forte dose). Sur une période ultérieure de deux semaines pendant laquelle les patients ont été à nouveau randomisés sous la substance active ou le placebo, les patients sous placebo ont eu une augmentation de la PAS ass de 2,4 mm Hg et de la PAD ass de 2,0 mm Hg comparée à une modification de +0,1 et - 0,3 mm Hg respectivement pour les patients sous irbésartan toutes doses (voir rubrique 4.2).

Hypertension et diabète de type 2 avec atteinte rénale

L'étude "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" montre que l'irbésartan ralentit la progression de l'atteinte rénale chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique et une protéinurie avérée. IDNT est une étude de morbi-mortalité en double aveugle, contrôlée, comparant l'irbésartan amlodipine et un placebo. Les effets à long terme (en moyenne 2,6 ans) d'irbésartan sur la progression de l'atteinte rénale et sur la mortalité toutes causes ont été étudiés chez 1.715 patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une protéinurie ? 900 mg/jour et une créatininémie comprise entre 1,0 et 3,0 mg/dl. Les patients ont reçu des doses progressives, en fonction de la tolérance, de 75 mg jusqu'à une dose d'entretien de 300 mg d'irbésartan, de 2,5 mg jusqu'à une dose de 10 mg d'amlodipine, ou un placebo.

Dans tous les groupes de traitement, les patients ont reçu en général 2 à 4 antihypertenseurs (par exemple diurétiques, bêtabloquants, alpha-bloquants) afin d'atteindre un objectif tensionnel prédéfini ? 135/85 mm Hg ou une réduction de 10 mm Hg de la pression artérielle systolique si celle-ci était > 160 mm Hg à l'état basal. Soixante pour cent (60 %) des patients du groupe placebo ont atteint cet objectif tensionnel et respectivement 76 % et 78 % dans les groupes irbésartan et amlodipine. L'irbésartan a réduit significativement le risque relatif du critère principal combiné : doublement de la créatininémie, insuffisance rénale terminale (IRT) ou mortalité toute cause. Environ 33 % des patients du groupe irbésartan ont atteint ce critère principal combiné rénal comparativement à 39 % et 41 % dans les groupes placebo et amlodipine [réduction du risque relatif de 20 % versus placebo (p= 0,024) et réduction du risque relatif de 23% par rapport à l'amlodipine (p= 0,006)].

Lors de l'analyse individuelle des composants du critère principal, aucun effet sur la mortalité toute cause n'a été observé, alors qu'une tendance positive sur la réduction de l'IRT et une réduction significative du doublement de la créatininémie ont été observées.

L'effet du traitement a été évalué dans des sous-groupes tenant compte du sexe, de l'origine ethnique, de l'âge, de la durée du diabète, de la pression artérielle à l'état basal, de la créatininémie et du taux d'albuminurie. Chez les femmes et dans le sous-groupe de population noire, qui représentaient respectivement 32 % et 26 % de la population totale de l'étude, le bénéfice rénal n'était pas évident, bien que les intervalles de confiance ne l'excluaient pas. De même pour le critère secondaire constitué des événements cardiovasculaires fatals ou non, il n'y a pas eu de différence entre les trois groupes sur la population totale, alors qu'une augmentation de l'incidence d'infarctus du myocarde non mortels a été observée chez les femmes et qu'une diminution de l'incidence d'infarctus du myocarde non mortels a été observée chez les hommes dans le groupe irbésartan versus le traitement comportant le placebo. Une augmentation de l'incidence d'infarctus du myocarde non mortels et d'accidents vasculaires cérébraux a été observée chez les femmes dans le groupe de traitement comportant irbésartan versus le groupe de traitement comportant amlodipine, alors que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ont été réduites sur la population globale. Toutefois, aucune explication particulière de ces résultats chez la femme n'a été identifiée.

L'étude "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" montre qu'irbésartan 300 mg retarde la progression vers une protéinurie avérée chez des patients ayant une micro-albuminurie. IRMA 2 est une étude de morbidité, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 590 patients ayant un diabète de type 2, une microalbuminurie (30-300 mg/jour) et une fonction rénale normale (créatininémie ? 1,5 mg/dl chez les hommes et 1,1 mg/dl chez les femmes). L'étude a évalué les effets à long terme (2 ans) d'irbésartan sur la progression vers une protéinurie clinique (avérée) (taux d'excrétion urinaire d'albumine (TEUA) > 300 mg/jour et augmentation du TEUA d'au moins 30 % de la valeur basale). L'objectif tensionnel prédéfini était ? 135/85 mm Hg. D'autres antihypertenseurs (à l'exception des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, et des inhibiteurs calciques de type dihydropyridine) étaient ajoutés si besoin pour permettre l'atteinte de l'objectif tensionnel. Alors qu'une pression artérielle comparable a été atteinte dans tous les groupes de traitement, moins de patients ont atteint le critère de

protéinurie avérée dans le groupe irbésartan 300 mg (5,2 %) que dans les groupes placebo (14,9 %) ou irbésartan 150 mg (9,7 %), démontrant ainsi pour la plus haute dose une réduction du risque relatif de 70 % versus placebo (p= 0,0004). Une amélioration concomitante du taux de filtration glomérulaire (TFG) n'a pas été observée pendant les trois premiers mois de traitement. Le ralentissement de la progression vers une protéinurie clinique a été évident dès le troisième mois et s'est poursuivi sur une période de 2 ans. Une régression vers une albuminurie normale (30 mg/jour) a été plus fréquente dans le groupe irbésartan 300 mg (34 %) que dans le groupe placebo (21 %).

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

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) 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 ARAII, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARAII 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 ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'irbésartan est bien absorbé après administration orale : des études de la biodisponibilité absolue donnent des valeurs d'environ 60-80 %. La prise concomitante d'aliments ne modifie pas de façon significative la biodisponibilité de l'irbésartan.

Distribution

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

Biodisponibilité

Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}C, 80 à 85 % de la radioactivité plasmatique circulante peuvent être attribués à l'irbésartan inchangé. L'irbésartan est métabolisé par le foie par glucuroconjugaison et oxydation. Le métabolite circulant principal est le glucuronide d'irbésartan (approximativement 6 %). Des études *in vitro* ont montré que

l’irbésartan est oxydé principalement par l’isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450. L’isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable.

Linéarité/non-linéarité

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

Elimination

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

Populations particulières

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

Insuffisance rénale : les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas significativement modifiés chez les insuffisants rénaux ou chez les patients soumis à une hémodialyse. L'irbésartan n'est pas épuré par hémodialyse.

Insuffisance hépatique : les paramètres pharmacocinétiques de l'irbésartan ne sont pas modifiés de façon significative chez les patients présentant une cirrhose du foie légère à modérée. Aucune étude n'a été menée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études non cliniques de sécurité, de fortes doses d’irbésartan ont causé des réductions des constantes érythrocytaires. A très forte dose, des modifications dégénératives des reins (telles que la néphrite interstitielle, la distension tubulaire, la présence de basophiles dans les tubules, l’augmentation des concentrations plasmatiques d’urée et de créatinine) ont été induites chez le rat et le macaque. Ces effets ont été considérés comme secondaires aux effets hypotenseurs de l’irbésartan, qui ont conduit à une diminution de la perfusion rénale. De plus, l’irbésartan a induit une hyperplasie/hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires. Cet effet a été considéré comme étant dû à l’action pharmacologique de l’irbésartan et comme ayant peu de pertinence clinique.

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

Dans les études cliniques menées chez le rat mâle et femelle, la fécondité et la performance de reproduction n'ont pas été affectées. Les études menées chez l'animal avec l'irbésartan ont mis en évidence des effets toxiques transitoires (augmentation de la formation de cavernes au niveau rénal et pelvien, hydro-uretère ou oedème sous cutanés) chez les foetus de rats. Ces effets n'étaient plus retrouvés après la naissance. Chez le lapin, des avortements ou des résorptions précoces ont été observés à des doses entraînant des effets toxiques importants y compris létaux pour la mère. Aucun effet tératogène n'a été constaté chez le rat ou le lapin. Les études chez l'animal indiquent que l'irbésartan radiomarqué est détecté chez les fœtus de rat et de lapin. Chez la rate allaitante, l'irbésartan est excrété dans le lait.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, cellulose microcristalline silicifiée, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, hypromellose, hydroxypropylcellulose, macrogol 6000, dioxyde de titane (E 171), talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après première ouverture des flacons : 3 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés dans des plaquettes OPA/Aluminium/PVC/Aluminium ou PVC/PVDC/Aluminium insérés dans un étui, ou dans un flacon (PEHD) avec bouchon à vis PP.

7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 56x1, 60, 84, 90, 98, 100, 100x1 comprimés pelliculés sous plaquettes.

100 et 250 comprimés pelliculés en flacon (PEHD) avec bouchon à vis PP.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

SANDOZ

9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT

92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 395 016 2 8 : 7 comprimés pelliculés sous plaquettes OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

- 34009 395 017 9 6 : 10 comprimés pelliculés sous plaquettes OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

- 34009 395 018 5 7 : 14 comprimés pelliculés sous plaquettes OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

- 34009 395 019 1 8 : 20 comprimés pelliculés sous plaquettes OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

- 34009 395 021 6 8 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

- 34009 395 022 2 9 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

- 34009 395 024 5 8 : 56 comprimés pelliculés sous plaquettes OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

- 34009 395 025 1 9 : 56x1 comprimés pelliculés sous une plaquette OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

- 34009 395 026 8 7 : 60 comprimés pelliculés sous plaquettes OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

- 34009 395 027 4 8 : 84 comprimés pelliculés sous plaquettes OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

- 34009 395 028 0 9 : 90 comprimés pelliculés sous plaquettes OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

- 34009 395 029 7 7 : 98 comprimés pelliculés sous plaquettes OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

- 34009 395 030 5 9 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

- 34009 395 031 1 0 : 100x 1 comprimés pelliculés sous une plaquette OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

- 34009 395 032 8 8 : 7 comprimés pelliculés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.

- 34009 395 033 4 9 : 10 comprimés pelliculés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.

- 34009 395 034 0 0 : 14 comprimés pelliculés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.

- 34009 395 035 7 8 : 20 comprimés pelliculés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 395 036 3 9 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 395 038 6 8 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 395 040 0 1 : 56 comprimés pelliculés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 395 041 7 9 : 56x1 comprimés pelliculés sous une plaquette PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 395 042 3 0 : 60 comprimés pelliculés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 395 044 6 9 : 84 comprimés pelliculés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 395 045 2 0 : 90 comprimés pelliculés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 395 046 9 8 : 98 comprimés pelliculés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 395 047 5 9 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 395 048 1 0 : 100x 1 comprimés pelliculés sous une plaquette PVC/PVDC/Aluminium.
- 34009 395 049 8 8 : flacon (PEHD) de 100 comprimés pelliculés.
- 34009 395 050 6 0 : flacon (PEHD) de 250 comprimés pelliculés.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.