

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 75 mg δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 75 mg ιβεσαρτάνη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: 15,37 mg μονοϋδρικής λακτόζης ανά δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο και ωοειδές δισκίο με μία καρδιά που απεικονίζεται στη μία πλευρά και τον αριθμό 2771 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Aprovel ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της νεφροπάθειας σε ενήλικες ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σαν μέρος της αγωγής με αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση και δόση συντήρησης είναι 150 mg μία φορά την ημέρα, με ή χωρίς τροφή. Το Aprovel με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα γενικά εξασφαλίζει μία καλύτερη 24 ωρη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης από ότι η δόση των 75 mg. Ωστόσο, έναρξη της θεραπείας με 75 mg θα πρέπει να εξετάζεται, κυρίως σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση και στους ηλικιωμένους πάνω από 75 ετών.

Στους ασθενείς που δεν έχει ικανοποιητικά ρυθμισθεί η αρτηριακή πίεση με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα, η δόση του Aprovel μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg ή να προστεθούν άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). Ιδιαίτερως, η προσθήκη ενός διουρητικού όπως η υδροχλωροθειαζίδη έχει αποδειχθεί ότι έχει αθροιστική δράση με το Aprovel (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με 150 mg ιβεσαρτάνης μία φορά την ημέρα και να προσαρμόζεται μέχρι 300 mg μία φορά την ημέρα, ως επιθυμητή δόση συντήρησης για την θεραπεία της νεφροπάθειας.

Η απόδειξη του οφέλους στους νεφρούς από το Aprovel σε υπερτασικούς με διαβήτη τύπου 2 ασθενείς, στηρίζεται σε μελέτες, όπου η ιβεσαρτάνη χρησιμοποιήθηκε μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπου χρειαζόταν, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Μία χαμηλότερη αρχική δόση (75 mg) θα πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ελαφρά ως μετρίου βαθμού έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Ηλικιωμένοι

Αν και θα πρέπει να εξετάζεται έναρξη της θεραπείας με 75 mg για ασθενείς μεγαλύτερους των 75 χρόνων, ρύθμιση της δοσολογίας δεν είναι συνήθως απαραίτητη για τους ηλικιωμένους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Aprovel σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Η ταυτόχρονη χρήση του Aprovel με προϊόντα που περιέχουν αλίσκικρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μειωμένος ενδοαγγειακός όγκος: συμπτωματική υπόταση, ιδίως μετά την πρώτη δόση, μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με μειωμένο όγκο πλάσματος ή/και νατρίου λόγω έντονης θεραπείας με διουρητικά, δίαιτας με περιορισμένο αλάτι, διάρροιας ή εμέτου. Τέτοιου είδους καταστάσεις πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση του Aprovel.

Νεφραγγειακή υπέρταση: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για βαρεία υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας σε ένα νεφρό που λειτουργεί μόνος του, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Aprovel, ένα παρόμοιο αποτέλεσμα θα μπορούσε να είναι αναμενόμενο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού: όταν το Aprovel χρησιμοποιείται σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου και της κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την χορήγηση του Aprovel σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Υπερτασικοί ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και νεφροπάθεια: οι δράσεις της ιβεσαρτάνης στους νεφρούς και στα καρδιαγγειακά επεισόδια δεν ήταν ομοιόμορφες σε όλες τις υπο-ομάδες, σε μία ανάλυση που έγινε στη μελέτη με ασθενείς με προχωρημένη νεφροπάθεια. Ιδιαίτερως, εμφανίσθηκαν λιγότερο ευνοϊκές στις γυναίκες και στους έγχρωμους εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.1).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (PAA): υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας).

Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.»

Υπερκαλιαιμία: όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανισθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με Aprovel, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, εμφανής πρωτεϊνουρία που οφείλεται σε διαβητική νεφροπάθεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Συνιστάται διαρκής έλεγχος του καλίου του ορού για ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.5).

Υπογλυκαιμία: το Aprovel μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή αντιδιαβητική θεραπεία συνιστάται συστηματικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ώστε να γίνει προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών εφόσον και όταν κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.5).

Εντερικό αγγειοοίδημα:

Έχει αναφερθεί εντερικό αγγειοοίδημα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένου του Aprovel (βλ. παράγραφο 4.8). Οι εν λόγω ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο και διάρροια. Τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Σε περίπτωση διάγνωσης εντερικού αγγειοοιδήματος, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του Aprovel και θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη παρακολούθηση μέχρι την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Λίθιο: ο συνδυασμός λιθίου με Aprovel δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια: όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ειδική προσοχή για τους ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.

Πρωτογενής αλδοστερονισμός: ασθενείς με πρωτογενή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιϋπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου δεν συνιστάται η χρήση του Aprovel.

Γενικά: σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιϋπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της

αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Όπως έχει παρατηρηθεί με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η ιβεσαρτάνη και οι άλλοι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης, είναι προφανώς λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς από ότι σε μη μαύρους ασθενείς, πιθανόν λόγω υψηλότερης επίπτωσης καταστάσεων με χαμηλή ρενίνη στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών (βλ. παράγραφο 5.1).

Κύηση: η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Παιδιατρικός πληθυσμός: η ιβεσαρτάνη έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με ηλικία από 6 έως 16 ετών, αλλά τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση σε παιδιά μέχρι να υπάρξουν επιπλέον δεδομένα (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

Έκδοχα:

Το Aprovel 5 mg δισκίο περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το Aprovel 75 mg δισκίο περιέχει νάτριο. Η ποσότητα του νατρίου είναι μικρότερη του 1 mmol (23 mg) ανά δισκίο οπότε θεωρείται «ελεύθερο νατρίου»

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διουρητικά και άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες: άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες είναι δυνατόν να αυξήσουν την υποτασική δράση της ιβεσαρτάνης, ωστόσο το Aprovel έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπως β-αποκλειστές, μακράς διάρκειας δράσεως ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και θειαζιδικού τύπου διουρητικά. Προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο όγκο και να δημιουργήσει κίνδυνο εμφάνισης υπότασης κατά την έναρξη της θεραπείας με Aprovel (βλ. παράγραφο 4.4).

Προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην ή αναστολείς ΜΕΑ: τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνς συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαίμια και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Συμπληρώματα καλίου και καλιοπροστατευτικά διουρητικά: με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χορήγηση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στον ορό και ως εκ τούτου, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Λίθιο: αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του λιθίου στον ορό και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την

ιρβεσαρτάνη. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένιση της αντιυπερτασικής δράσης της ιρβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

Ρεπαγλινίδη: η ιρβεσαρτάνη έχει την ικανότητα να καταστέλλει τη δράση του OATP1B1. Κλινική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ιρβεσαρτάνης 1 ώρα πριν την ρεπαγλινίδη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της C_{max} και του AUC της ρεπαγλινίδης (υπόστρωμα για OATP1B1) κατά 1,8 και 1,3 φορές αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη δεν αναφέρθηκε σχετική αλληλεπίδραση στην φαρμακοκινητική των δύο φαρμάκων μετά την συγχορήγησή τους. Επομένως μπορεί να κριθεί απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αντιδιαβητικής θεραπείας π.χ. ρεπαγλινίδη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιρβεσαρτάνης: σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιρβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιρβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιρβεσαρτάνη συγχορηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγών του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιρβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχορήγηση με ιρβεσαρτάνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση AIIRAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIRAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).
--

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIRAs), τέτοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIRAs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIRA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε ΑΠΡAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ΑΠΡAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. επίσης τις παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Apronel κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Apronel δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιβρεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιβρεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Η ιβρεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες, η ιβρεσαρτάνη είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων. Όταν οδηγείτε οχήματα ή χειρίζεστε μηχανήματα, θα πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά την διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ασθενών με υπέρταση, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων της ιβρεσαρτάνης (56,2%) και του εικονικού φαρμάκου (56,5%). Διακοπή της θεραπείας λόγω κάποιου κλινικού ή εργαστηριακού ανεπιθύμητου συμβάματος ήταν λιγότερο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν ιβρεσαρτάνη (3,3%) από ότι στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (4,5%). Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων δε συσχετίστηκε με την δόση (στο εύρος των συνιστωμένων δόσεων), το γένος, την ηλικία, τη φυλή, ή τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αναφέρθηκε ορθοστατική ζάλη και ορθοστατική υπόταση σε 0,5% των ασθενών (δηλ. όχι συχνά), ωστόσο υψηλότερο απ' ό,τι με εικονικό φάρμακο.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες 1.965 υπερτασικοί ασθενείς έλαβαν ιβρεσαρτάνη. Οι όροι που έχουν επισημανθεί με αστερίσκο (*) αναφέρονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν επιπλέον σε >2% διαβητικών υπερτασικών ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και έκδηλη λευκωματινουρία και σε ποσοστό υψηλότερο του εικονικού φαρμάκου.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$)· συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)· όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)· σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)· πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της μετά την κυκλοφορία εμπειρίας αναφέρονται παρακάτω επίσης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Μη γνωστές: αναιμία, θρομβοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές: αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Μη γνωστές: υπερκαλιαιμία, υπογλυκαιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: ζάλη, ορθοστατική ζάλη*

Μη γνωστές: ίλιγγος, κεφαλαλγία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Μη γνωστές: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: ορθοστατική υπόταση*

Όχι συχνές: έξαψη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: βήχας

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: ναυτία/έμετος

Όχι συχνές: διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου

Σπάνιες: εντερικό αγγειοοίδημα

Μη γνωστές: δυσγευσία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: ίκτερος

Μη γνωστές: ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ήπατική λειτουργία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μη γνωστές: λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: μυοσκελετικός πόνος*

Μη γνωστές: αρθραλγία, μυαλγία (σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενη με αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα), μυϊκές κράμπες

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές: διαταραχή νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: κόπωση
Όχι συχνές: πόνος στο στήθος

Έρευνες

Πολύ συχνές: υπερκαλιαιμία* εμφανίστηκε πιο συχνά σε διαβητικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη απ' ό,τι σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 29,4% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης 300 mg και στο 22% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 46,3% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης και στο 26,3% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Συχνές: συχνά (1,7%) παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα σε ασθενείς που χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη. Καμία από τις αυξήσεις αυτές δεν συνδέθηκε με κλινικά ανιχνεύσιμα μυοσκελετικά συμβάματα. Στο 1,7% των υπερτασικών ασθενών με προχωρημένη διαβητική νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη, παρατηρήθηκε μείωση της αιμοσφαιρίνης*, που δεν ήταν κλινικά σημαντική.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή με 318 υπερτασικά παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής φάσης των 3 εβδομάδων: κεφαλαλγία (7,9%), υπόταση (2,2%), ζάλη (1,9%), βήχας (0,9%). Κατά τις 26 εβδομάδες της ανοικτής περιόδου της δοκιμής αυτής, οι πιο συχνά παρατηρηθείσες μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις ήταν αυξήσεις της κρεατινίνης (6,5%) και αυξημένες τιμές της CK στο 2% των παιδιών που συμμετείχαν.

Αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Εμπειρία σε ενήλικες που έλαβαν δόσεις έως 900 mg/ημέρα επί 8 εβδομάδες δεν έδειξε τοξικότητα. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι η υπόταση και η ταχυκαρδία. Βραδυκαρδία επίσης είναι δυνατόν να εμφανισθεί σε υπερδοσολογία. Δεν υπάρχει ειδική πληροφόρηση για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας με το Aprovel. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Στα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνονται πρόκληση εμέτου ή και πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας ίσως να είναι χρήσιμος για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Η ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης-II, απλοί.
Κωδικός ATC: C09C A04.

Μηχανισμός δράσης

Η ιβεσαρτάνη είναι ένας ισχυρός, δραστικός μετά την από του στόματος λήψη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (τύπου AT₁). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT₁, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT₁) οδηγεί σε αυξήσεις των επιπέδων της ρενίνης και της αγγειοτασίνης-II στο πλάσμα και μία μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα. Τα επίπεδα του καλίου στον ορό δεν επηρεάζονται σημαντικά από την ιβεσαρτάνη μόνο στις συνιστώμενες δόσεις. Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο που συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση του.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Υπέρταση

Η ιβεσαρτάνη ελαττώνει την αρτηριακή πίεση αλλάζοντας ελάχιστα τον καρδιακό ρυθμό. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι δόσοεξαρτώμενη για δόσεις μία φορά την ημέρα με τάση προς οριζοντίωση (plateau) με δόσεις μεγαλύτερες των 300 mg. Δόσεις των 150-300 mg μία φορά την ημέρα ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση σε ύπτια ή καθήμενη στάση στην κοιλιά (δηλαδή 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσεως) κατά μέσο όρο 8-13/5-8 mmHg (συστολική/διαστολική) μεγαλύτερη από αυτές που σχετίζονται με λήψη εικονικού φαρμάκου.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται 3-6 ώρες μετά τη χορήγηση και το αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες. Σε 24 ώρες η αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 60%-70% της αντίστοιχης μέγιστης τιμής των διαστολικών και συστολικών ανταποκρίσεων στις συνιστώμενες δόσεις. Η χορήγηση μία φορά την ημέρα 150 mg έδωσε κατώτερες και μέσες 24 ώρες ανταποκρίσεις, ανάλογες με χορήγηση δύο φορές την ημέρα με την ίδια ολική δοσολογία.

Η δράση του Aprovel στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανής μέσα σε 1-2 εβδομάδες με την μέγιστη δράση να εμφανίζεται σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Μετά την διακοπή της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επανέρχεται σταδιακά στην αρχική τιμή. Με την απότομη διακοπή της θεραπείας, δεν έχει παρατηρηθεί απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Οι επιδράσεις στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης της ιβεσαρτάνης και των θειαζιδικού τύπου διουρητικών είναι αθροιστικές. Στους ασθενείς που δεν έχει ρυθμισθεί ικανοποιητικά η αρτηριακή τους πίεση και λαμβάνουν μόνο ιβεσαρτάνη, η προσθήκη χαμηλής δόσεως υδροχλωροθειαζιδής (12,5 mg) στην ιβεσαρτάνη μία φορά ημερησίως, έχει αποτέλεσμα περαιτέρω προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην κοιλιά κατά 7-10/3-6 mmHg (συστολική/διαστολική).

Η αποτελεσματικότητα του Aprovel δεν επηρεάζεται από την ηλικία ή το φύλο. Όπως στην περίπτωση με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιολογήσει χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μία μικρή δόση υδροχλωροθειαζιδής (π.χ. 12,5 mg ημερησίως), η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των λευκών ασθενών.

Δεν υπάρχει κλινικώς σημαντική δράση στο ουρικό οξύ του ορού ή στην απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μείωση της αρτηριακής πίεσης με 0,5 mg/kg (χαμηλές), 1,5 mg/kg (μέτριες) και 4,5 mg/kg (υψηλές) τιτλοποιημένες δόσεις στόχους της ιβεσαρτάνης αξιολογήθηκαν σε 318 υπερτασικά ή σε κίνδυνο

(διαβητικά, με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης) παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών για μια περίοδο τριών εβδομάδων. Κατά το πέρας των τριών εβδομάδων η μέση μείωση από την έναρξη της κύριας μεταβλητής αποτελεσματικότητας, η τιμή της αρτηριακής συστολικής πίεσης σε καθιστή θέση στο κατώτατο σημείο (SeSBP) ήταν 11,7 mmHg (χαμηλή δόση), 9,3 mmHg (μέτρια δόση), 13,2 mmHg (υψηλή δόση). Δεν εμφανίσθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων αυτών. Προσαρμοσμένη μέση αλλαγή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στο κατώτατο σημείο (SeDBP) ήταν όπως ακολουθεί: 3,8 mmHg (χαμηλή δόση), 3,2 mmHg (μέτρια δόση), 5,6 mmHg (υψηλή δόση). Κατά τη διάρκεια περιόδου δύο εβδομάδων, που επακολούθησε, όπου οι ασθενείς επανατυχοιοποιήθηκαν είτε σε δραστικό φαρμακευτικό προϊόν ή σε εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς σε εικονικό φάρμακο είχαν αύξηση κατά 2,4 και 2,0 mmHg στην SeSBP και SeDBP σε σύγκριση με +0,1 and -0,3 mmHg μεταβολές αντίστοιχα, ιδιαίτερα σε αυτούς σε όλες τις δόσεις της ιρβεσαρτάνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπέρταση και διαβήτης τύπου 2 με νεφροπάθεια

Η Μελέτη Ιρβεσαρτάνη Διαβητική Νεφροπάθεια "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" δείχνει ότι η ιρβεσαρτάνη ελαττώνει την εξέλιξη της νεφροπάθειας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία. Η IDNT ήταν μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη νοσηρότητας και θνησιμότητας, που συνέκρινε το Aprovel, την αμλοδιπίνη και το εικονικό φάρμακο. Σε 1715 υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, πρωτεϊνουρία ≥ 900 mg/ημερησίως και κρεατινίνη ορού που κυμαίνονταν από 1,0-3,0 mg/dl, εξετάσθηκαν οι δράσεις μακράς διάρκειας (μέση διάρκεια 2,6 έτη) του Aprovel στην εξέλιξη της νεφροπάθειας και στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν από 75 mg μέχρι μία δόση συντήρησης 300 mg Aprovel, από 2,5 mg μέχρι 10 mg αμλοδιπίνης, ή εικονικό φάρμακο ανάλογα με την ανοχή των ασθενών. Οι ασθενείς σε όλες τις ομάδες θεραπείας έλαβαν τυπικά μεταξύ 2 και 4 αντιυπερτασικούς παραγόντες (π.χ διουρητικά, βήτα αποκλειστές, άλφα αποκλειστές) για να επιτύχουν μία προκαθορισμένη αρτηριακή πίεση $\leq 135/85$ mmHg ή μία ελάττωση κατά 10 mmHg στη συστολική πίεση, εάν η τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 160 mmHg. Στην επιθυμητή αυτή αρτηριακή πίεση έφθασε το 60% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ενώ το ποσοστό αυτό για τις ομάδες της ιρβεσαρτάνης και της αμλοδιπίνης ήταν αντιστοίχως 76% και 78%. Η ιρβεσαρτάνη μείωσε σημαντικά το σχετικό κίνδυνο ως προς το πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό σημείο διπλασιασμού της κρεατινίνης του ορού, νεφροπάθεια τελικού σταδίου (end-stage renal disease-ESRD) ή τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Περίπου το 33% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης έφθασε το πρωταρχικό σύνθετο τελικό σημείο νεφρικής λειτουργίας, σε σύγκριση με το 39% και το 41% στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και της αμλοδιπίνης [20% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0,024$) και 23% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη ($p=0,006$)]. Όταν οι μεμονωμένοι παράγοντες του πρωταρχικού τελικού σημείου αναλύθηκαν, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, ενώ παρατηρήθηκε μία θετική δράση στη μείωση της ESRD και μία σημαντική μείωση στο διπλασιασμό της κρεατινίνης του ορού.

Υπο-ομάδες ανάλογα με το φύλο, τη φυλή, την ηλικία, την διάρκεια του διαβήτη, την αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της θεραπείας, την κρεατινίνη ορού, το ποσοστό έκκρισης λευκωματίνης, αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στις υπο-ομάδες με γυναίκες και μαύρους ασθενείς που αντιπροσώπευαν το 32% και το 26% του ολικού πληθυσμού προς μελέτη αντιστοίχως, μία ευνοϊκή δράση στους νεφρούς δεν ήταν εμφανής, αν και τα όρια αξιοπιστίας δεν την εξαιρούν. Όσον αφορά το δευτερεύον τελικό σημείο θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων στον ολικό πληθυσμό, αν και μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε για τις γυναίκες και μία μειωμένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου εμφανίσθηκε στους άνδρες στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα στηριζόμενο στο εικονικό φάρμακο. Μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσιάσθηκε στις γυναίκες με το δοσολογικό σχήμα με ιρβεσαρτάνη σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα με αμλοδιπίνη, ενώ η περίθαλψη στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μειώθηκε για όλο το πληθυσμό. Ωστόσο, δεν έχει διατυπωθεί σαφής εξήγηση, για τα ευρήματα αυτά στις γυναίκες.

Η μελέτη "Επιδράσεις της ιρβεσαρτάνης στην Μικρολευκωματουρία σε Υπερτασικούς Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2" (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus -IRMA 2) δείχνει ότι 300 mg ιρβεσαρτάνης καθυστερούν την εξέλιξη της εμφανούς πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με μικρολευκωματουρία. Η μελέτη IRMA 2, ήταν μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας, σε 590 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, μικρολευκωματουρία (30-300 mg/ημερησίως) και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού $\leq 1,5$ mg/dl στους άνδρες και $< 1,1$ mg/dl στις γυναίκες). Η μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις μακράς διάρκειας (2 έτη) του Aprovel στην εξέλιξη της κλινικής (εμφανούς) πρωτεϊνουρίας (ποσοστό έκκρισης λευκωματίνης στα ούρα, urinary albumin excretion rate (UAER) > 300 mg/ημερησίως και μία αύξηση στην UAER τουλάχιστον κατά 30% από την αρχική τιμή). Η προκαθορισμένη επιθυμητή τιμή αρτηριακής πίεσης ήταν $\leq 135/85$ mmHg. Συμπληρωματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες (εξαιρουμένων των αναστολέων MEA, των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και των διϋδροπυριδινικών ανταγωνιστών ασβεστίου), προστέθηκαν, όπου χρειάστηκε, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση. Αν και όμοια αρτηριακή πίεση επιτεύχθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα των 300 mg ιρβεσαρτάνης (5,2%) από ότι στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (14,9%) ή στην ομάδα των 150 mg ιρβεσαρτάνης (9,7%) πλησίασε το τελικό σημείο εμφανούς πρωτεϊνουρίας, επιδεικνύοντας μία ελάττωση κατά 70% του σχετικού κινδύνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p = 0,0004$), για την υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκε μία συνοδός βελτίωση στο ποσοστό της σπειραματικής διήθησης κατά την διάρκεια των τριών πρώτων μηνών θεραπείας. Η επιβράδυνση στην εξέλιξη της κλινικής πρωτεϊνουρίας ήταν εμφανής μετά από τρεις μήνες και συνεχίστηκε για περίοδο 2 ετών. Υποχώρηση της φυσιολογικής λευκωματουρίας (< 30 mg/ημερησίως) ήταν περισσότερο συχνή στην ομάδα των 300 mg Aprovel (34%), σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (21%).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (PAA)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ιβεσαρτάνη απορροφάται καλά. Μελέτες απολύτου βιοδιαθεσιμότητας έδωσαν τιμές περίπου 60-80%. Η σύγχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της ιβεσαρτάνης.

Κατανομή

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής είναι 53-93 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνης με ^{14}C , το 80%-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι το συζευγμένο με τη γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (περίπου 6%). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και αναλογική με την δόση φαρμακοκινητική στο εύρος δόσεων 10-600 mg. Μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από τα 600 mg (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση) παρατηρήθηκε. Ο μηχανισμός αυτής της δράσεως είναι άγνωστος. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, επιτυγχάνονται σε 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3-3,5 ml/min αντίστοιχα. Η ημιπερίοδος τελικής απομάκρυνσης της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα σε 3 ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, παρατηρείται περιορισμένη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα (< 20%). Σε μία μελέτη, ελαφρώς υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ημίσεια ζωή και στην συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της δοσολογίας σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και $C_{\max}$ για την ιβεσαρτάνη ήταν ελαφρώς μεγαλύτερες στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) από εκείνες των νέων ασθενών (18-40 ετών). Ωστόσο η τελική ημίσεια ζωή δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας για ηλικιωμένους.

Αποβολή

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες του απομακρύνονται τόσο δια της χοληφόρου όσο και δια της νεφρικής οδού. Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνης με ^{14}C , περίπου το 20% της ραδιενέργειας εμφανίζεται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από το 2% της δόσης εκκρίνεται στα ούρα ως μη μεταβολισμένη ιβεσαρτάνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης αξιολογήθηκε σε 23 υπερτασικά παιδιά μετά από χορήγηση εφάπαξ ή πολλαπλών ημερήσιων δόσεων ιβεσαρτάνης (2 mg/kg) μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση 150 mg για τέσσερις εβδομάδες. Από τα 23 αυτά παιδιά τα 21 ήταν αξιολογήσιμα ως προς τη δυνατότητα σύγκρισης φαρμακοκινητικής με ενήλικες (δώδεκα παιδιά άνω των 12 ετών, εννέα παιδιά μεταξύ 6 και 12 ετών). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η $C_{\max}$, η AUC και η ταχύτητα κάθαρσης ήταν συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν 150 mg

ιρβεσαρτάνης ημερησίως. Μια περιορισμένη συσσώρευση ιρβεσαρτάνης (18%) στο πλάσμα παρατηρήθηκε μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία μια φορά την ημέρα.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν ενδείξεις παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας σε όργανα στόχους σε κλινικά σχετικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφαλείας, υψηλές δόσεις ιρβεσαρτάνης (≥ 250 mg/kg/ημερησίως σε αρουραίους και ≥ 100 mg/kg/ημερησίως σε πιθήκους macacus) είχαν σαν αποτέλεσμα μία ελάττωση των παραμέτρων των εμμόρφων στοιχείων του αίματος, (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις (≥ 500 mg/kg/ημερησίως) προκλήθηκαν από την ιρβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές αλλαγές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης στο πλάσμα) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιρβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (στους αρουραίους σε ≥ 90 mg/kg/ημερησίως και στους πιθήκους macacus σε ≥ 10 mg/kg/ημερησίως). Όλες αυτές οι αλλαγές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από την φαρμακολογική δράση της ιρβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις ιρβεσαρτάνης στους ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για μεταλλαξιογόνο δράση, για αύξηση της διαιρετότητας ή για καρκινογένεση.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιρβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιρβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιρβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιρβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Μελέτες σε πειραματόζωα με την ιρβεσαρτάνη έδειξαν παροδικές τοξικές δράσεις (αυξημένο σχηματισμό κοιλοτήτων στη νεφρική πύελο, ύδρωπα του ουρητήρα ή υποδόρια οίδημα) σε έμβρυα αρουραίων που υποχώρησαν μετά την γέννηση. Σε κουνέλια παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωμη απορρόφηση σε δόσεις που προκαλούν σημαντική τοξικότητα στη μητέρα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρουσιάστηκαν τερατογόνες δράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη

Λακτόζη μονοϋδρική
Στεατικό μαγνήσιο
Ενυδατωμένο κολλοειδές πυρίτιο
Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου
Πολοξαμερές 188

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσεται πάνω από 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά των 14 δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 28 δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 56 δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 98 δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 56 x 1 δισκίο σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης PVC/PVDC/Αλουμινίου.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/046/001-003
EU/1/97/046/010
EU/1/97/046/013

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Αυγούστου 1997
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Αυγούστου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 150 mg δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg ιβεσαρτάνη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις : 30,75 mg μονοϋδρικής λακτόζης ανά δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο και ωοειδές δισκίο με μία καρδιά που απεικονίζεται στη μία πλευρά και τον αριθμό 2772 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Aprovel ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της νεφροπάθειας σε ενήλικες ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σαν μέρος της αγωγής με αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση και δόση συντήρησης είναι 150 mg μία φορά την ημέρα, με ή χωρίς τροφή. Το Aprovel με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα γενικά εξασφαλίζει μία καλύτερη 24 ωρη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης από ότι η δόση των 75 mg. Ωστόσο, έναρξη της θεραπείας με 75 mg θα πρέπει να εξετάζεται, κυρίως σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση και στους ηλικιωμένους πάνω από 75 ετών.

Στους ασθενείς που δεν έχει ικανοποιητικά ρυθμισθεί η αρτηριακή πίεση με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα, η δόση του Aprovel μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg ή να προστεθούν άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). Ιδιαίτερως, η προσθήκη ενός διουρητικού όπως η υδροχλωροθειαζίδη έχει αποδειχθεί ότι έχει αθροιστική δράση με το Aprovel (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με 150 mg ιβεσαρτάνης μία φορά την ημέρα και να προσαρμόζεται μέχρι 300 mg μία φορά την ημέρα, ως επιθυμητή δόση συντήρησης για την θεραπεία της νεφροπάθειας.

Η απόδειξη του οφέλους στους νεφρούς από το Aprovel σε υπερτασικούς με διαβήτη τύπου 2 ασθενείς, στηρίζεται σε μελέτες, όπου η ιβεσαρτάνη χρησιμοποιήθηκε μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπου χρειαζόταν, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Μία χαμηλότερη αρχική δόση (75 mg) θα πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ελαφρά ως μετρίου βαθμού έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Ηλικιωμένοι

Αν και θα πρέπει να εξετάζεται έναρξη της θεραπείας με 75 mg για ασθενείς μεγαλύτερους των 75 χρόνων, ρύθμιση της δοσολογίας δεν είναι συνήθως απαραίτητη για τους ηλικιωμένους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Aprovel σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Η ταυτόχρονη χρήση του Aprovel με προϊόντα που περιέχουν αλίσκικρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μειωμένος ενδοαγγειακός όγκος: συμπτωματική υπόταση, ιδίως μετά την πρώτη δόση, μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με μειωμένο όγκο πλάσματος ή/και νατρίου λόγω έντονης θεραπείας με διουρητικά, δίαιτας με περιορισμένο αλάτι, διάρροιας ή εμέτου. Τέτοιου είδους καταστάσεις πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση του Aprovel.

Νεφραγγειακή υπέρταση: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για βαρεία υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας σε ένα νεφρό που λειτουργεί μόνος του, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Aprovel, ένα παρόμοιο αποτέλεσμα θα μπορούσε να είναι αναμενόμενο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού: όταν το Aprovel χρησιμοποιείται σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου και της κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την χορήγηση του Aprovel σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Υπερτασικοί ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και νεφροπάθεια: οι δράσεις της ιβεσαρτάνης στους νεφρούς και στα καρδιαγγειακά επεισόδια δεν ήταν ομοιόμορφες σε όλες τις υπο-ομάδες, σε μία ανάλυση που έγινε στη μελέτη με ασθενείς με προχωρημένη νεφροπάθεια. Ιδιαίτερως, εμφανίσθηκαν λιγότερο ευνοϊκές στις γυναίκες και στους έγχρωμους εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.1).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης –αλδοστερόνης (PAA): υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας).

Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Υπερκαλιαιμία: όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανισθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με Aprovel, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, εμφανής πρωτεϊνουρία που οφείλεται σε διαβητική νεφροπάθεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Συνιστάται διαρκής έλεγχος του καλίου του ορού για ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.5).

Υπογλυκαιμία: το Aprovel μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή αντιδιαβητική θεραπεία συνιστάται συστηματικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ώστε να γίνει προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών εφόσον και όταν κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.5).

Εντερικό αγγειοοίδημα:

Έχει αναφερθεί εντερικό αγγειοοίδημα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένου του Aprovel (βλ. παράγραφο 4.8). Οι εν λόγω ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο και διάρροια. Τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Σε περίπτωση διάγνωσης εντερικού αγγειοοιδήματος, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του Aprovel και θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη παρακολούθηση μέχρι την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Λίθιο: ο συνδυασμός λιθίου με Aprovel δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια: όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ειδική προσοχή για τους ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.

Πρωτογενής αλδοστερονισμός: ασθενείς με πρωτογενή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιϋπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου δεν συνιστάται η χρήση του Aprovel.

Γενικά: σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιϋπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της

αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Όπως έχει παρατηρηθεί με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η ιβεσαρτάνη και οι άλλοι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης, είναι προφανώς λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς από ότι σε μη μαύρους ασθενείς, πιθανόν λόγω υψηλότερης επίπτωσης καταστάσεων με χαμηλή ρενίνη στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών (βλ. παράγραφο 5.1).

Κύηση: η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIRAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIRAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Παιδιατρικός πληθυσμός: η ιβεσαρτάνη έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με ηλικία από 6 έως 16 ετών, αλλά τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση σε παιδιά μέχρι να υπάρξουν επιπλέον δεδομένα (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

Έκδοχα:

Το Aprovel 150 mg δισκίο περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το Aprovel 150 mg δισκίο περιέχει νάτριο. Η ποσότητα του νατρίου είναι μικρότερη του 1 mmol (23 mg) ανά δισκίο οπότε θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διουρητικά και άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες: άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες είναι δυνατόν να αυξήσουν την υποτασική δράση της ιβεσαρτάνης, ωστόσο το Aprovel έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπως β-αποκλειστές, μακράς διάρκειας δράσεως ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και θειαζιδικού τύπου διουρητικά. Προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο όγκο και να δημιουργήσει κίνδυνο εμφάνισης υπότασης κατά την έναρξη της θεραπείας με Aprovel (βλ. παράγραφο 4.4).

Προϊόντα που περιέχουν αλίσκικρένη ή ανστολείς ΜΕΑ: τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Συμπληρώματα καλίου και καλιοπροστατευτικά διουρητικά: με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χορήγηση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στον ορό και ως εκ τούτου, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Λίθιο: αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του λιθίου στον ορό και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την

ιρβεσαρτάνη. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιρβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

Ρεπαγλινίδη: η ιρβεσαρτάνη έχει την ικανότητα να καταστέλλει τη δράση του OATP1B1. Κλινική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ιρβεσαρτάνης 1 ώρα πριν την ρεπαγλινίδη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της C_{max} και του AUC της ρεπαγλινίδης (υπόστρωμα για OATP1B1) κατά 1,8 και 1,3 φορές αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη δεν αναφέρθηκε σχετική αλληλεπίδραση στην φαρμακοκινητική των δύο φαρμάκων μετά την συγχορήγησή τους. Επομένως μπορεί να κριθεί απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αντιδιαβητικής θεραπείας π.χ. ρεπαγλινίδη (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιρβεσαρτάνης: σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιρβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιρβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιρβεσαρτάνη συγχορηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιρβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχορήγηση με ιρβεσαρτάνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση AIIRAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIRAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIRAs), τέτοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIRAs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIRA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε ΑΠΡAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ΑΠΡAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε επίσης τις παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Aprovel κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Aprovel δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Η ιβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες, η ιβεσαρτάνη είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων. Όταν οδηγείτε οχήματα ή χειρίζεστε μηχανήματα, θα πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά την διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ασθενών με υπέρταση, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων της ιβεσαρτάνης (56,2%) και του εικονικού φαρμάκου (56,5%). Διακοπή της θεραπείας λόγω κάποιου κλινικού ή εργαστηριακού ανεπιθύμητου συμβάματος ήταν λιγότερο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν ιβεσαρτάνη (3,3%) από ότι στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (4,5%). Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων δε συσχετίστηκε με την δόση (στο εύρος των συνιστωμένων δόσεων), το γένος, την ηλικία, τη φυλή, ή τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αναφέρθηκε ορθοστατική ζάλη και ορθοστατική υπόταση σε 0,5% των ασθενών (δηλ. όχι συχνά), ωστόσο υψηλότερο απ' ό,τι με εικονικό φάρμακο.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες 1.965 υπερτασικοί ασθενείς έλαβαν ιβεσαρτάνη. Οι όροι που έχουν επισημανθεί με αστερίσκο (*) αναφέρονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν επιπλέον σε >2% διαβητικών υπερτασικών ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και έκδηλη λευκωματινουρία και σε ποσοστό υψηλότερο του εικονικού φαρμάκου.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$)· συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)· όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)· σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)· πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της μετά την κυκλοφορία εμπειρίας αναφέρονται παρακάτω επίσης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Μη γνωστές: αναιμία, θρομβοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές: αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Μη γνωστές: υπερκαλιαιμία, υπογλυκαιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: ζάλη, ορθοστατική ζάλη*

Μη γνωστές: ίλιγγος, κεφαλαλγία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Μη γνωστές: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: ορθοστατική υπόταση*

Όχι συχνές: έξαψη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: βήχας

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: ναυτία/έμετος

Όχι συχνές: διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου

Σπάνιες: εντερικό αγγειοοίδημα

Μη γνωστές: δυσγευσία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: ίκτερος

Μη γνωστές: ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ήπατική λειτουργία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μη γνωστές: λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: μυοσκελετικός πόνος*

Μη γνωστές: αρθραλγία, μυαλγία (σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενη με αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα), μυϊκές κράμπες

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές: διαταραχή νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: κόπωση
Όχι συχνές: πόνος στο στήθος

Έρευνες

Πολύ συχνές: υπερκαλιαιμία* εμφανίστηκε πιο συχνά σε διαβητικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη απ' ό,τι σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 29,4% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης 300 mg και στο 22% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 46,3% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης και στο 26,3% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Συχνές: συχνά (1,7%) παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα σε ασθενείς που χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη. Καμία από τις αυξήσεις αυτές δεν συνδέθηκε με κλινικά ανιχνεύσιμα μυοσκελετικά συμβάματα. Στο 1,7% των υπερτασικών ασθενών με προχωρημένη διαβητική νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη, παρατηρήθηκε μείωση της αιμοσφαιρίνης*, που δεν ήταν κλινικά σημαντική.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή με 318 υπερτασικά παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής φάσης των 3 εβδομάδων: κεφαλαλγία (7,9%), υπόταση (2,2%), ζάλη (1,9%), βήχας (0,9%). Κατά τις 26 εβδομάδες της ανοικτής περιόδου της δοκιμής αυτής, οι πιο συχνά παρατηρηθείσες μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις ήταν αυξήσεις της κρεατινίνης (6,5%) και αυξημένες τιμές της CK στο 2% των παιδιών που συμμετείχαν.

Αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Εμπειρία σε ενήλικες που έλαβαν δόσεις έως 900 mg/ημέρα επί 8 εβδομάδες δεν έδειξε τοξικότητα. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι η υπόταση και η ταχυκαρδία. Βραδυκαρδία επίσης είναι δυνατόν να εμφανισθεί σε υπερδοσολογία. Δεν υπάρχει ειδική πληροφόρηση για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας με το Aprozil. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Στα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνονται πρόκληση εμέτου ή και πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας ίσως να είναι χρήσιμος για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Η ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης-II, απλοί.
Κωδικός ATC: C09C A04.

Μηχανισμός δράσης

Η ιβεσαρτάνη είναι ένας ισχυρός, δραστικός μετά την από του στόματος λήψη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (τύπου AT₁). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT₁, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT₁) οδηγεί σε αυξήσεις των επιπέδων της ρενίνης και της αγγειοτασίνης-II στο πλάσμα και μία μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα. Τα επίπεδα του καλίου στον ορό δεν επηρεάζονται σημαντικά από την ιβεσαρτάνη μόνο στις συνιστώμενες δόσεις. Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο που συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση του.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Υπέρταση

Η ιβεσαρτάνη ελαττώνει την αρτηριακή πίεση αλλάζοντας ελάχιστα τον καρδιακό ρυθμό. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι δόσοεξαρτώμενη για δόσεις μία φορά την ημέρα με τάση προς οριζοντίωση (plateau) με δόσεις μεγαλύτερες των 300 mg. Δόσεις των 150-300 mg μία φορά την ημέρα ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση σε ύπτια ή καθήμενη στάση στην κοιλιά (δηλαδή 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσεως) κατά μέσο όρο 8-13/5-8 mmHg (συστολική/διαστολική) μεγαλύτερη από αυτές που σχετίζονται με λήψη εικονικού φαρμάκου.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται 3-6 ώρες μετά τη χορήγηση και το αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες. Σε 24 ώρες η αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 60%-70% της αντίστοιχης μέγιστης τιμής των διαστολικών και συστολικών ανταποκρίσεων στις συνιστώμενες δόσεις. Η χορήγηση μία φορά την ημέρα 150 mg έδωσε κατώτερες και μέσες 24 ώρες ανταποκρίσεις, ανάλογες με χορήγηση δύο φορές την ημέρα με την ίδια ολική δοσολογία.

Η δράση του Aprovel στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανής μέσα σε 1-2 εβδομάδες με την μέγιστη δράση να εμφανίζεται σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας.

Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Μετά την διακοπή της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επανέρχεται σταδιακά στην αρχική τιμή. Με την απότομη διακοπή της θεραπείας, δεν έχει παρατηρηθεί απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Οι επιδράσεις στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης της ιβεσαρτάνης και των θειαζιδικού τύπου διουρητικών είναι αθροιστικές. Στους ασθενείς που δεν έχει ρυθμισθεί ικανοποιητικά η αρτηριακή τους πίεση και λαμβάνουν μόνο ιβεσαρτάνη, η προσθήκη χαμηλής δόσεως υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg) στην ιβεσαρτάνη μία φορά ημερησίως, έχει αποτέλεσμα περαιτέρω προσαρμοσμένης ως προς το εικονικό φάρμακο ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην κοιλιά κατά 7-10/3-6 mmHg (συστολική/διαστολική).

Η αποτελεσματικότητα του Aprovel δεν επηρεάζεται από την ηλικία ή το φύλο. Όπως στην περίπτωση με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιολογήσει χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μία μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως), η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των λευκών ασθενών.

Δεν υπάρχει κλινικώς σημαντική δράση στο ουρικό οξύ του ορού ή στην απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μείωση της αρτηριακής πίεσης με 0,5 mg/kg (χαμηλές), 1,5 mg/kg (μέτριες) και 4,5 mg/kg (υψηλές) τιτλοποιημένες δόσεις στόχους της ιβεσαρτάνης αξιολογήθηκαν σε 318 υπερτασικά ή σε κίνδυνο

(διαβητικά, με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης) παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών για μια περίοδο τριών εβδομάδων. Κατά το πέρας των τριών εβδομάδων η μέση μείωση από την έναρξη της κύριας μεταβλητής αποτελεσματικότητας, η τιμή της αρτηριακής συστολικής πίεσης σε καθιστή θέση στο κατώτατο σημείο (SeSBP) ήταν 11,7 mmHg (χαμηλή δόση), 9,3 mmHg (μέτρια δόση), 13,2 mmHg (υψηλή δόση). Δεν εμφανίσθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων αυτών. Προσαρμοσμένη μέση αλλαγή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στο κατώτατο σημείο (SeDBP) ήταν όπως ακολουθεί: 3,8 mmHg (χαμηλή δόση), 3,2 mmHg (μέτρια δόση), 5,6 mmHg (υψηλή δόση). Κατά τη διάρκεια περιόδου δύο εβδομάδων, που επακολούθησε, όπου οι ασθενείς επανατυχοιοποιήθηκαν είτε σε δραστικό φαρμακευτικό προϊόν ή σε εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς σε εικονικό φάρμακο είχαν αύξηση κατά 2,4 και 2,0 mmHg στην SeSBP και SeDBP σε σύγκριση με +0,1 and -0,3 mmHg μεταβολές αντίστοιχα, ιδιαίτερα σε αυτούς σε όλες τις δόσεις της ιρβεσαρτάνης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Υπέρταση και διαβήτης τύπου 2 με νεφροπάθεια

Η Μελέτη Ιρβεσαρτάνη Διαβητική Νεφροπάθεια "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" δείχνει ότι η ιρβεσαρτάνη ελαττώνει την εξέλιξη της νεφροπάθειας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία. Η IDNT ήταν μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη νοσηρότητας και θνησιμότητας, που συνέκρινε το Aprovel, την αμλοδιπίνη και το εικονικό φάρμακο. Σε 1715 υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, πρωτεϊνουρία ≥ 900 mg/ημερησίως και κρεατινίνη ορού που κυμαίνονταν από 1,0-3,0 mg/dl, εξετάσθηκαν οι δράσεις μακράς διάρκειας (μέση διάρκεια 2,6 έτη) του Aprovel στην εξέλιξη της νεφροπάθειας και στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν από 75 mg μέχρι μία δόση συντήρησης 300 mg Aprovel, από 2,5 mg μέχρι 10 mg αμλοδιπίνης, ή εικονικό φάρμακο ανάλογα με την ανοχή των ασθενών. Οι ασθενείς σε όλες τις ομάδες θεραπείας έλαβαν τυπικά μεταξύ 2 και 4 αντιυπερτασικούς παραγόντες (π.χ διουρητικά, βήτα αποκλειστές, άλφα αποκλειστές) για να επιτύχουν μία προκαθορισμένη αρτηριακή πίεση $\leq 135/85$ mmHg ή μία ελάττωση κατά 10 mmHg στη συστολική πίεση, εάν η τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 160 mmHg. Στην επιθυμητή αυτή αρτηριακή πίεση έφθασε το 60% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ενώ το ποσοστό αυτό για τις ομάδες της ιρβεσαρτάνης και της αμλοδιπίνης ήταν αντιστοίχως 76% και 78%. Η ιρβεσαρτάνη μείωσε σημαντικά το σχετικό κίνδυνο ως προς το πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό σημείο διπλασιασμού της κρεατινίνης του ορού, νεφροπάθεια τελικού σταδίου (end-stage renal disease-ESRD) ή τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Περίπου το 33% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης έφθασε το πρωταρχικό σύνθετο τελικό σημείο νεφρικής λειτουργίας, σε σύγκριση με το 39% και το 41% στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και της αμλοδιπίνης [20% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0,024$) και 23% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη ($p=0,006$)]. Όταν οι μεμονωμένοι παράγοντες του πρωταρχικού τελικού σημείου αναλύθηκαν, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, ενώ παρατηρήθηκε μία θετική δράση στη μείωση της ESRD και μία σημαντική μείωση στο διπλασιασμό της κρεατινίνης του ορού.

Υπο-ομάδες ανάλογα με το φύλο, τη φυλή, την ηλικία, την διάρκεια του διαβήτη, την αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της θεραπείας, την κρεατινίνη ορού, το ποσοστό έκκρισης λευκωματίνης, αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στις υπο-ομάδες με γυναίκες και μαύρους ασθενείς που αντιπροσώπευαν το 32% και το 26% του ολικού πληθυσμού προς μελέτη αντιστοίχως, μία ευνοϊκή δράση στους νεφρούς δεν ήταν εμφανής, αν και τα όρια αξιοπιστίας δεν την εξαιρούν. Όσον αφορά το δευτερεύον τελικό σημείο θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων στον ολικό πληθυσμό, αν και μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε για τις γυναίκες και μία μειωμένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου εμφανίσθηκε στους άνδρες στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα στηριζόμενο στο εικονικό φάρμακο. Μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσιάσθηκε στις γυναίκες με το δοσολογικό σχήμα με ιρβεσαρτάνη σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα με αμλοδιπίνη, ενώ η περίθαλψη στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μειώθηκε για όλο το πληθυσμό. Ωστόσο, δεν έχει διατυπωθεί σαφής εξήγηση, για τα ευρήματα αυτά στις γυναίκες.

Η μελέτη "Επιδράσεις της ιβεσαρτάνης στην Μικρολευκωματουρία σε Υπερτασικούς Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2" (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus -IRMA 2) δείχνει ότι 300 mg ιβεσαρτάνης καθυστερούν την εξέλιξη της εμφανούς πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με μικρολευκωματουρία. Η μελέτη IRMA 2, ήταν μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας, σε 590 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, μικρολευκωματουρία (30-300 mg/ημερησίως) και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού $\leq 1,5$ mg/dl στους άνδρες και $< 1,1$ mg/dl στις γυναίκες). Η μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις μακράς διάρκειας (2 έτη) του Aprovel στην εξέλιξη της κλινικής (εμφανούς) πρωτεϊνουρίας (ποσοστό έκκρισης λευκωματίνης στα ούρα, urinary albumin excretion rate (UAER) > 300 mg/ημερησίως και μία αύξηση στην UAER τουλάχιστον κατά 30% από την αρχική τιμή). Η προκαθορισμένη επιθυμητή τιμή αρτηριακής πίεσης ήταν $\leq 135/85$ mmHg. Συμπληρωματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες (εξαιρουμένων των αναστολέων MEA, των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και των διϋδροπυριδινικών ανταγωνιστών ασβεστίου), προστέθηκαν, όπου χρειάστηκε, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση. Αν και όμοια αρτηριακή πίεση επιτεύχθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα των 300 mg ιβεσαρτάνης (5,2%) από ότι στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (14,9%) ή στην ομάδα των 150 mg ιβεσαρτάνης (9,7%) πλησίασε το τελικό σημείο εμφανούς πρωτεϊνουρίας, επιδεικνύοντας μία ελάττωση κατά 70% του σχετικού κινδύνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p = 0,0004$), για την υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκε μία συνοδός βελτίωση στο ποσοστό της σπειραματικής διήθησης κατά την διάρκεια των τριών πρώτων μηνών θεραπείας. Η επιβράδυνση στην εξέλιξη της κλινικής πρωτεϊνουρίας ήταν εμφανής μετά από τρεις μήνες και συνεχίστηκε για περίοδο 2 ετών. Υποχώρηση της φυσιολογικής λευκωματουρίας (< 30 mg/ημερησίως) ήταν περισσότερο συχνή στην ομάδα των 300 mg Aprovel (34%), σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (21%).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (PAA)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ιβεσαρτάνη απορροφάται καλά. Μελέτες απολύτου βιοδιαθεσιμότητας έδωσαν τιμές περίπου 60-80%. Η σύγχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της ιβεσαρτάνης.

Κατανομή

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής είναι 53-93 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνης με ^{14}C , το 80%-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι το συζευγμένο με τη γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (περίπου 6%). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και αναλογική με την δόση φαρμακοκινητική στο εύρος δόσεων 10-600 mg. Μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από τα 600 mg (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση) παρατηρήθηκε. Ο μηχανισμός αυτής της δράσεως είναι άγνωστος. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, επιτυγχάνονται σε 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3-3,5 ml/min αντίστοιχα. Η ημιπερίοδος τελικής απομάκρυνσης της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα σε 3 ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, παρατηρείται περιορισμένη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα (< 20%). Σε μία μελέτη, ελαφρώς υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ημίσεια ζωή και στην συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της δοσολογίας σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και $C_{\max}$ για την ιβεσαρτάνη ήταν ελαφρώς μεγαλύτερες στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) από εκείνες των νέων ασθενών (18-40 ετών). Ωστόσο η τελική ημίσεια ζωή δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας για ηλικιωμένους.

Αποβολή

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες του απομακρύνονται τόσο δια της χοληφόρου όσο και δια της νεφρικής οδού. Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνης με ^{14}C , περίπου το 20% της ραδιενέργειας εμφανίζεται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από το 2% της δόσης εκκρίνεται στα ούρα ως μη μεταβολισμένη ιβεσαρτάνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης αξιολογήθηκε σε 23 υπερτασικά παιδιά μετά από χορήγηση εφάπαξ ή πολλαπλών ημερήσιων δόσεων ιβεσαρτάνης (2 mg/kg) μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση 150 mg για τέσσερις εβδομάδες. Από τα 23 αυτά παιδιά τα 21 ήταν αξιολογήσιμα ως προς τη δυνατότητα σύγκρισης φαρμακοκινητικής με ενήλικες (δώδεκα παιδιά άνω των 12 ετών, εννέα παιδιά μεταξύ 6 και 12 ετών). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η $C_{\max}$, η AUC και η ταχύτητα κάθαρσης ήταν συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν 150 mg ιβεσαρτάνης ημερησίως. Μια περιορισμένη συσσώρευση ιβεσαρτάνης (18%) στο πλάσμα παρατηρήθηκε μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία μια φορά την ημέρα.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν ενδείξεις παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας σε όργανα στόχους σε κλινικά σχετικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφαλείας, υψηλές δόσεις ιρβεσαρτάνης (≥ 250 mg/kg/ημερησίως σε αρουραίους και ≥ 100 mg/kg/ημερησίως σε πιθήκους macacus) είχαν σαν αποτέλεσμα μία ελάττωση των παραμέτρων των εμμόρφων στοιχείων του αίματος, (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαίρινη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις (≥ 500 mg/kg/ημερησίως) προκλήθηκαν από την ιρβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές αλλαγές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης στο πλάσμα) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιρβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (στους αρουραίους σε ≥ 90 mg/kg/ημερησίως και στους πιθήκους macacus σε ≥ 10 mg/kg/ημερησίως). Όλες αυτές οι αλλαγές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από την φαρμακολογική δράση της ιρβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις ιρβεσαρτάνης στους ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για μεταλλαξιογόνο δράση, για αύξηση της διαιρετότητας ή για καρκινογένεση.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιρβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιρβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιρβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιρβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Μελέτες σε πειραματόζωα με την ιρβεσαρτάνη έδειξαν παροδικές τοξικές δράσεις (αυξημένο σχηματισμό κοιλοτήτων στη νεφρική πύελο, ύδρωπα του ουρητήρα ή υποδόρια οίδημα) σε έμβρυα αρουραίων που υποχώρησαν μετά την γέννηση. Σε κουνέλια παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωμη απορρόφηση σε δόσεις που προκαλούν σημαντική τοξικότητα στη μητέρα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρουσιάστηκαν τερατογόνες δράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη
Λακτόζη μονοϋδρική
Στεατικό μαγνήσιο
Ενυδατωμένο κολλοειδές πυρίτιο
Προξυλατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου

Πολοξαμερές 188

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσεται πάνω από 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά των 14 δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.

Κουτιά των 28 δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.

Κουτιά των 56 δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.

Κουτιά των 98 δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.

Κουτιά των 56 x 1 δισκίο σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης PVC/PVDC/Αλουμινίου.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/046/004-006

EU/1/97/046/011

EU/1/97/046/014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Αυγούστου 1997

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Αυγούστου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 300 mg δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg ιβεσαρτάνη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: 61,50 mg μονοϋδρικής λακτόζης ανά δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο και ωοειδές δισκίο με μία καρδιά που απεικονίζεται στη μία πλευρά και τον αριθμό 2773 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Aprovel ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της νεφροπάθειας σε ενήλικες ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σαν μέρος της αγωγής με αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση και δόση συντήρησης είναι 150 mg μία φορά την ημέρα, με ή χωρίς τροφή. Το Aprovel με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα γενικά εξασφαλίζει μία καλύτερη 24 ωρη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης από ότι η δόση των 75 mg. Ωστόσο, έναρξη της θεραπείας με 75 mg θα πρέπει να εξετάζεται, κυρίως σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση και στους ηλικιωμένους πάνω από 75 ετών.

Στους ασθενείς που δεν έχει ικανοποιητικά ρυθμισθεί η αρτηριακή πίεση με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα, η δόση του Aprovel μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg ή να προστεθούν άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). Ιδιαίτερως, η προσθήκη ενός διουρητικού όπως η υδροχλωροθειαζίδα έχει αποδειχθεί ότι έχει αθροιστική δράση με το Aprovel (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με 150 mg ιβεσαρτάνης μία φορά την ημέρα και να προσαρμόζεται μέχρι 300 mg μία φορά την ημέρα, ως επιθυμητή δόση συντήρησης για την θεραπεία της νεφροπάθειας.

Η απόδειξη του οφέλους στους νεφρούς από το Aprovel σε υπερτασικούς με διαβήτη τύπου 2 ασθενείς, στηρίζεται σε μελέτες, όπου η ιβεσαρτάνη χρησιμοποιήθηκε μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπου χρειαζόταν, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Μία χαμηλότερη αρχική δόση (75 mg) θα πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ελαφρά ως μετρίου βαθμού έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Ηλικιωμένοι

Αν και θα πρέπει να εξετάζεται έναρξη της θεραπείας με 75 mg για ασθενείς μεγαλύτερους των 75 χρόνων, ρύθμιση της δοσολογίας δεν είναι συνήθως απαραίτητη για τους ηλικιωμένους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Aprovel σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Η ταυτόχρονη χρήση του Aprovel με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μειωμένος ενδοαγγειακός όγκος: συμπτωματική υπόταση, ιδίως μετά την πρώτη δόση, μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με μειωμένο όγκο πλάσματος ή/και νατρίου λόγω έντονης θεραπείας με διουρητικά, δίαιτας με περιορισμένο αλάτι, διάρροιας ή εμέτου. Τέτοιου είδους καταστάσεις πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση του Aprovel.

Νεφραγγειακή υπέρταση: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για βαρεία υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας σε ένα νεφρό που λειτουργεί μόνος του, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Aprovel, ένα παρόμοιο αποτέλεσμα θα μπορούσε να είναι αναμενόμενο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού: όταν το Aprovel χρησιμοποιείται σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου και της κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την χορήγηση του Aprovel σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Υπερτασικοί ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και νεφροπάθεια: οι δράσεις της ιβεσαρτάνης στους νεφρούς και στα καρδιαγγειακά επεισόδια δεν ήταν ομοιόμορφες σε όλες τις υπο-ομάδες, σε μία ανάλυση που έγινε στη μελέτη με ασθενείς με προχωρημένη νεφροπάθεια. Ιδιαίτερως, εμφανίσθηκαν λιγότερο ευνοϊκές στις γυναίκες και στους έγχρωμους εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.1).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης –αλδοστερόνης (PAA): υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας).

Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Υπερκαλιαμία: όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, υπερκαλιαμία μπορεί να εμφανισθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με Aprovel, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, εμφανής πρωτεϊνουρία που οφείλεται σε διαβητική νεφροπάθεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Συνιστάται διαρκής έλεγχος του καλίου του ορού για ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.5).

Υπογλυκαιμία: το Aprovel μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή αντιδιαβητική θεραπεία συνιστάται συστηματικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ώστε να γίνει προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών εφόσον και όταν κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.5).

Εντερικό αγγειοοίδημα:

Έχει αναφερθεί εντερικό αγγειοοίδημα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένου του Aprovel (βλ. παράγραφο 4.8). Οι εν λόγω ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο και διάρροια. Τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Σε περίπτωση διάγνωσης εντερικού αγγειοοιδήματος, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του Aprovel και θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη παρακολούθηση μέχρι την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Λίθιο: ο συνδυασμός λιθίου με Aprovel δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια: όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ειδική προσοχή για τους ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.

Πρωτογενής αλδοστερονισμός: ασθενείς με πρωτογενή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου δεν συνιστάται η χρήση του Aprovel.

Γενικά: σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, oligουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Όπως έχει παρατηρηθεί με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η ιρβεσαρτάνη και οι άλλοι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης, είναι προφανώς λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς από ότι σε μη μαύρους ασθενείς, πιθανόν λόγω υψηλότερης επίπτωσης καταστάσεων με χαμηλή ρενίνη στον πληθυσμό των μαύρων υπέρτασικών (βλ. παράγραφο 5.1).

Κύηση: η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Παιδιατρικός πληθυσμός: η ιρβεσαρτάνη έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με ηλικία από 6 έως 16 ετών, αλλά τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση σε παιδιά μέχρι να υπάρξουν επιπλέον δεδομένα (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

Έκδοχα:

Το Aprovel 300 mg δισκίο περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το Aprovel 300 mg δισκίο περιέχει νάτριο. Η ποσότητα του νατρίου είναι μικρότερη του 1 mmol (23 mg) ανά δισκίο οπότε θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διουρητικά και άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες: άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες είναι δυνατόν να αυξήσουν την υποτασική δράση της ιρβεσαρτάνης, ωστόσο το Aprovel έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπως β-αποκλειστές, μακράς διάρκειας δράσεως ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και θειαζιδικού τύπου διουρητικά. Προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο όγκο και να δημιουργήσει κίνδυνο εμφανίσεως υπότασης κατά την έναρξη της θεραπείας με Aprovel (βλ. παράγραφο 4.4).

Προϊόντα που περιέχουν αλίσκικρένη ή αναστολείς ΜΕΑ: τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Συμπληρώματα καλίου και καλιοπροστατευτικά διουρητικά: με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χορήγηση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στον ορό και ως εκ τούτου, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Λίθιο: αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του λιθίου στον ορό και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιρβεσαρτάνη. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένιση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

Ρεπαγλινίδη: η ιβεσαρτάνη έχει την ικανότητα να καταστέλλει τη δράση του OATP1B1. Κλινική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ιβεσαρτάνης 1 ώρα πριν την ρεπαγλινίδη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της C_{max} και του AUC της ρεπαγλινίδης (υπόστρωμα για OATP1B1) κατά 1,8 και 1,3 φορές αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη δεν αναφέρθηκε σχετική αλληλεπίδραση στην φαρμακοκινητική των δύο φαρμάκων μετά την συγχορήγησή τους. Επομένως μπορεί να κριθεί απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αντιδιαβητικής θεραπείας π.χ. ρεπαγλινίδη (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης: σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχορηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχορήγηση με ιβεσαρτάνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση AIIRAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIRAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).
--

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIRAs), τέτοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIRAs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIRA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλ. παράγραφο 5.3). Εάν υπάρξει έκθεση σε AIIRAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIPRAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε επίσης τις παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Aprovel κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Aprovel δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιρβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιρβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Η ιρβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στην γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες, η ιρβεσαρτάνη είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων. Όταν οδηγείτε οχήματα ή χειρίζεστε μηχανήματα, θα πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά την διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ασθενών με υπέρταση, η συνολική συχνότητα εμφανίσεως ανεπιθύμητων συμβαμάτων δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων της ιρβεσαρτάνης (56,2%) και του εικονικού φαρμάκου (56,5%). Διακοπή της θεραπείας λόγω κάποιου κλινικού ή εργαστηριακού ανεπιθύμητου συμβάματος ήταν λιγότερο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν ιρβεσαρτάνη (3,3%) από ότι στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (4,5%). Η συχνότητα εμφανίσεως ανεπιθύμητων συμβαμάτων δε συσχετίστηκε με την δόση (στο εύρος των συνιστωμένων δόσεων), το γένος, την ηλικία, τη φυλή, ή τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αναφέρθηκε ορθοστατική ζάλη και ορθοστατική υπόταση σε 0,5% των ασθενών (δηλ. όχι συχνά), ωστόσο υψηλότερο απ' ό,τι με εικονικό φάρμακο.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες 1.965 υπερτασικοί ασθενείς έλαβαν ιρβεσαρτάνη. Οι όροι που έχουν επισημανθεί με αστερίσκο (*) αναφέρονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν επιπλέον σε >2% διαβητικών υπερτασικών ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και έκδηλη λευκωματινουρία και σε ποσοστό υψηλότερο του εικονικού φαρμάκου.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει ορισθεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$)· συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)· όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)· σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)· πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της μετά την κυκλοφορία εμπειρίας αναφέρονται παρακάτω επίσης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Μη γνωστές: αναιμία, θρομβοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές: αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Μη γνωστές: υπερκαλιαιμία, υπογλυκαιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: ζάλη, ορθοστατική ζάλη*

Μη γνωστές: ίλιγγος, κεφαλαλγία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Μη γνωστές: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: ορθοστατική υπόταση*

Όχι συχνές: έξαψη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: βήχας

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: ναυτία/έμετος

Όχι συχνές: διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου

Σπάνιες: εντερικό αγγειοοίδημα

Μη γνωστές: δυσγευσία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: ίκτερος

Μη γνωστές: ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ήπατική λειτουργία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μη γνωστές: λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: μυοσκελετικός πόνος*

Μη γνωστές: αρθραλγία, μυαλγία (σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενη με αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα), μυϊκές κράμπες

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές: διαταραχή νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: κόπωση

Όχι συχνές: πόνος στο στήθος

Έρευνες

- Πολύ συχνές:** υπερκαλιαιμία* εμφανίστηκε πιο συχνά σε διαβητικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη απ' ό,τι σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 29,4% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης 300 mg και στο 22% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 46,3% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης και στο 26,3% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.
- Συχνές:** συχνά (1,7%) παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα σε ασθενείς που χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη. Καμία από τις αυξήσεις αυτές δεν συνδέθηκε με κλινικά ανιχνεύσιμα μυοσκελετικά συμβάματα. Στο 1,7% των υπερτασικών ασθενών με προχωρημένη διαβητική νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη, παρατηρήθηκε μείωση της αιμοσφαιρίνης*, που δεν ήταν κλινικά σημαντική.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή με 318 υπερτασικά παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής φάσης των 3 εβδομάδων: κεφαλαλγία (7,9%), υπόταση (2,2%), ζάλη (1,9%), βήχας (0,9%). Κατά τις 26 εβδομάδες της ανοικτής περιόδου της δοκιμής αυτής, οι πιο συχνά παρατηρηθείσες μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις ήταν αυξήσεις της κρεατινίνης (6,5%) και αυξημένες τιμές της CK στο 2% των παιδιών που συμμετείχαν.

Αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Εμπειρία σε ενήλικες που έλαβαν δόσεις έως 900 mg/ημέρα επί 8 εβδομάδες δεν έδειξε τοξικότητα. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι η υπόταση και η ταχυκαρδία. Βραδυκαρδία επίσης είναι δυνατόν να εμφανισθεί σε υπερδοσολογία. Δεν υπάρχει ειδική πληροφόρηση για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας με το Aprozil. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Στα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνονται πρόκληση εμέτου ή και πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας ίσως να είναι χρήσιμος για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Η ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης-II, απλοί.
Κωδικός ATC: C09C A04.

Μηχανισμός δράσης

Η ιρβεσαρτάνη είναι ένας ισχυρός, δραστικός μετά την από του στόματος λήψη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (τύπου AT₁). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις

δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT₁, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT₁) οδηγεί σε αυξήσεις των επιπέδων της ρενίνης και της αγγειοτασίνης-II στο πλάσμα και μία μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα. Τα επίπεδα του καλίου στον ορό δεν επηρεάζονται σημαντικά από την ιβεσαρτάνη μόνο στις συνιστώμενες δόσεις. Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο που συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση του.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Υπέρταση

Η ιβεσαρτάνη ελαττώνει την αρτηριακή πίεση αλλάζοντας ελάχιστα τον καρδιακό ρυθμό. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι δοσοεξαρτώμενη για δόσεις μία φορά την ημέρα με τάση προς οριζοντίωση (plateau) με δόσεις μεγαλύτερες των 300 mg. Δόσεις των 150-300 mg μία φορά την ημέρα ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση σε ύπτια ή καθήμενη στάση στην κοιλάδα (δηλαδή 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσεως) κατά μέσο όρο 8-13/5-8 mmHg (συστολική/διαστολική) μεγαλύτερη από αυτές που σχετίζονται με λήψη εικονικού φαρμάκου.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται 3-6 ώρες μετά τη χορήγηση και το αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες. Σε 24 ώρες η αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 60%-70% της αντίστοιχης μέγιστης τιμής των διαστολικών και συστολικών ανταποκρίσεων στις συνιστώμενες δόσεις. Η χορήγηση μία φορά την ημέρα 150 mg έδωσε κατώτερες και μέσες 24 ώρες ανταποκρίσεις, ανάλογες με χορήγηση δύο φορές την ημέρα με την ίδια ολική δοσολογία.

Η δράση του Aprovel στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανής μέσα σε 1-2 εβδομάδες με την μέγιστη δράση να εμφανίζεται σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Μετά την διακοπή της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επανέρχεται σταδιακά στην αρχική τιμή. Με την απότομη διακοπή της θεραπείας, δεν έχει παρατηρηθεί απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Οι επιδράσεις στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης της ιβεσαρτάνης και των θειαζιδικού τύπου διουρητικών είναι αθροιστικές. Στους ασθενείς που δεν έχει ρυθμισθεί ικανοποιητικά η αρτηριακή τους πίεση και λαμβάνουν μόνο ιβεσαρτάνη, η προσθήκη χαμηλής δόσεως υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg) στην ιβεσαρτάνη μία φορά ημερησίως, έχει αποτέλεσμα περαιτέρω προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην κοιλάδα κατά 7-10/3-6 mmHg (συστολική/διαστολική).

Η αποτελεσματικότητα του Aprovel δεν επηρεάζεται από την ηλικία ή το φύλο. Όπως στην περίπτωση με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιολογήσει χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μία μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως), η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των λευκών ασθενών.

Δεν υπάρχει κλινικώς σημαντική δράση στο ουρικό οξύ του ορού ή στην απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μείωση της αρτηριακής πίεσης με 0,5 mg/kg (χαμηλές), 1,5 mg/kg (μέτριες) και 4,5 mg/kg (υψηλές) τιτλοποιημένες δόσεις στόχους της ιβεσαρτάνης αξιολογήθηκαν σε 318 υπερτασικά ή σε κίνδυνο (διαβητικά, με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης) παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών για μια περίοδο τριών εβδομάδων. Κατά το πέρας των τριών εβδομάδων η μέση μείωση από την έναρξη της κύριας μεταβλητής αποτελεσματικότητας, η τιμή της αρτηριακής συστολικής πίεσης σε καθιστή θέση στο κατώτατο σημείο (SeSBP) ήταν 11,7 mmHg (χαμηλή δόση), 9,3 mmHg (μέτρια δόση),

13,2 mmHg (υψηλή δόση). Δεν εμφανίσθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων αυτών. Προσαρμοσμένη μέση αλλαγή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στο κατώτατο σημείο (SeDBP) ήταν όπως ακολουθεί: 3,8 mmHg (χαμηλή δόση), 3,2 mmHg (μέτρια δόση), 5,6 mmHg (υψηλή δόση). Κατά τη διάρκεια περιόδου δύο εβδομάδων, που επακολούθησε, όπου οι ασθενείς επανατυχοποιήθηκαν είτε σε δραστικό φαρμακευτικό προϊόν ή σε εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς σε εικονικό φάρμακο είχαν αύξηση κατά 2,4 και 2,0 mmHg στην SeSBP και SeDBP σε σύγκριση με +0,1 and -0,3 mmHg μεταβολές αντίστοιχα, ιδιαίτερα σε αυτούς σε όλες τις δόσεις της ιρβεσαρτάνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπέρταση και διαβήτης τύπου 2 με νεφροπάθεια

Η Μελέτη Ιρβεσαρτάνη Διαβητική Νεφροπάθεια "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" δείχνει ότι η ιρβεσαρτάνη ελαττώνει την εξέλιξη της νεφροπάθειας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία. Η IDNT ήταν μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη νοσηρότητας και θνησιμότητας, που συνέκρινε το Aprovel, την αμλοδιπίνη και το εικονικό φάρμακο. Σε 1715 υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, πρωτεϊνουρία ≥ 900 mg/ημερησίως και κρεατινίνη ορού που κυμαίνονταν από 1,0-3,0 mg/dl, εξετάσθηκαν οι δράσεις μακράς διάρκειας (μέση διάρκεια 2,6 έτη) του Aprovel στην εξέλιξη της νεφροπάθειας και στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν από 75 mg μέχρι μία δόση συντήρησης 300 mg Aprovel, από 2,5 mg μέχρι 10 mg αμλοδιπίνης, ή εικονικό φάρμακο ανάλογα με την ανοχή των ασθενών. Οι ασθενείς σε όλες τις ομάδες θεραπείας έλαβαν τυπικά μεταξύ 2 και 4 αντιυπερτασικούς παραγόντες (π.χ διουρητικά, βήτα αποκλειστές, άλφα αποκλειστές) για να επιτύχουν μία προκαθορισμένη αρτηριακή πίεση $\leq 135/85$ mmHg ή μία ελάττωση κατά 10 mmHg στη συστολική πίεση, εάν η τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 160 mmHg. Στην επιθυμητή αυτή αρτηριακή πίεση έφθασε το 60% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ενώ το ποσοστό αυτό για τις ομάδες της ιρβεσαρτάνης και της αμλοδιπίνης ήταν αντίστοιχως 76% και 78%. Η ιρβεσαρτάνη μείωσε σημαντικά το σχετικό κίνδυνο ως προς το πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό σημείο διπλασιασμού της κρεατινίνης του ορού, νεφροπάθεια τελικού σταδίου (end-stage renal disease-ESRD) ή τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Περίπου το 33% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης έφθασε το πρωταρχικό σύνθετο τελικό σημείο νεφρικής λειτουργίας, σε σύγκριση με το 39% και το 41% στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και της αμλοδιπίνης [20% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0,024$) και 23% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη ($p=0,006$)]. Όταν οι μεμονωμένοι παράγοντες του πρωταρχικού τελικού σημείου αναλύθηκαν, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, ενώ παρατηρήθηκε μία θετική δράση στη μείωση της ESRD και μία σημαντική μείωση στο διπλασιασμό της κρεατινίνης του ορού.

Υπο-ομάδες ανάλογα με το φύλο, τη φυλή, την ηλικία, την διάρκεια του διαβήτη, την αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της θεραπείας, την κρεατινίνη ορού, το ποσοστό έκκρισης λευκωματίνης, αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στις υπο-ομάδες με γυναίκες και μαύρους ασθενείς που αντιπροσώπευαν το 32% και το 26% του ολικού πληθυσμού προς μελέτη αντίστοιχως, μία ευνοϊκή δράση στους νεφρούς δεν ήταν εμφανής, αν και τα όρια αξιοπιστίας δεν την εξαιρούν. Όσον αφορά το δευτερεύον τελικό σημείο θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων στον ολικό πληθυσμό, αν και μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε για τις γυναίκες και μία μειωμένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου εμφανίσθηκε στους άνδρες στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα στηριζόμενο στο εικονικό φάρμακο. Μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσιάσθηκε στις γυναίκες με το δοσολογικό σχήμα με ιρβεσαρτάνη σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα με αμλοδιπίνη, ενώ η περίθαλψη στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μειώθηκε για όλο το πληθυσμό. Ωστόσο, δεν έχει διατυπωθεί σαφής εξήγηση, για τα ευρήματα αυτά στις γυναίκες.

Η μελέτη "Επιδράσεις της ιρβεσαρτάνης στην Μικρολευκωματουρία σε Υπερτασικούς Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2" (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus -IRMA 2) δείχνει ότι 300 mg ιρβεσαρτάνης καθυστερούν την εξέλιξη της εμφανούς πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με μικρολευκωματουρία. Η μελέτη IRMA 2, ήταν μία

ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας, σε 590 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, μικρολευκωματουρία (30-300 mg/ημερησίως) και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού $\leq 1,5$ mg/dl στους άνδρες και $< 1,1$ mg/dl στις γυναίκες). Η μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις μακράς διάρκειας (2 έτη) του Aprozol στην εξέλιξη της κλινικής (εμφανούς) πρωτεϊνουρίας (ποσοστό έκκρισης λευκωματίνης στα ούρα, urinary albumin excretion rate (UAER) > 300 mg/ημερησίως και μία αύξηση στην UAER τουλάχιστον κατά 30% από την αρχική τιμή). Η προκαθορισμένη επιθυμητή τιμή αρτηριακής πίεσης ήταν $\leq 135/85$ mmHg.

Συμπληρωματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες (εξαιρουμένων των αναστολέων MEA, των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και των διϋδροπυριδινικών ανταγωνιστών ασβεστίου), προστέθηκαν, όπου χρειάστηκε, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση. Αν και όμοια αρτηριακή πίεση επιτεύχθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα των 300 mg ιβεσαρτάνης (5,2%) από ότι στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (14,9%) ή στην ομάδα των 150 mg ιβεσαρτάνης (9,7%) πλησίασε το τελικό σημείο εμφανούς πρωτεϊνουρίας, επιδεικνύοντας μία ελάττωση κατά 70% του σχετικού κινδύνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p = 0,0004$), για την υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκε μία συνοδός βελτίωση στο ποσοστό της πειραματικής διήθησης κατά την διάρκεια των τριών πρώτων μηνών θεραπείας. Η επιβράδυνση στην εξέλιξη της κλινικής πρωτεϊνουρίας ήταν εμφανής μετά από τρεις μήνες και συνεχίστηκε για περίοδο 2 ετών. Υποχώρηση της φυσιολογικής λευκωματουρίας (< 30 mg/ημερησίως) ήταν περισσότερο συχνή στην ομάδα των 300 mg Aprozol (34%), σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (21%).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης –αλδοστερόνης (PAA)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II. Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλίσκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλίσκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλίσκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ιβεσαρτάνη απορροφάται καλά. Μελέτες απολύτου βιοδιαθεσιμότητας έδωσαν τιμές περίπου 60-80%. Η σύγχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της ιβεσαρτάνης.

Κατανομή

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής είναι 53-93 λίτρα.

Βιομετασχηματισμός

Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνης με ^{14}C , το 80%-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι το συζευγμένο με τη γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (περίπου 6%). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και αναλογική με την δόση φαρμακοκινητική στο εύρος δόσεων 10-600 mg. Μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από τα 600 mg (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση) παρατηρήθηκε. Ο μηχανισμός αυτής της δράσεως είναι άγνωστος. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, επιτυγχάνονται σε 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3-3,5 ml/min αντίστοιχα. Η ημιπερίοδος τελικής απομάκρυνσης της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα σε 3 ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, παρατηρείται περιορισμένη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα (< 20%). Σε μία μελέτη, ελαφρώς υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ημίσεια ζωή και στην συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της δοσολογίας σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και $C_{\max}$ για την ιβεσαρτάνη ήταν ελαφρώς μεγαλύτερες στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) από εκείνες των νέων ασθενών (18-40 ετών). Ωστόσο η τελική ημίσεια ζωή δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας για ηλικιωμένους.

Αποβολή

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες του απομακρύνονται τόσο δια της χοληφόρου όσο και δια της νεφρικής οδού. Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνης με ^{14}C , περίπου το 20% της ραδιενέργειας εμφανίζεται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από το 2% της δόσης εκκρίνεται στα ούρα ως μη μεταβολισμένη ιβεσαρτάνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης αξιολογήθηκε σε 23 υπερτασικά παιδιά μετά από χορήγηση εφάπαξ ή πολλαπλών ημερήσιων δόσεων ιβεσαρτάνης (2 mg/kg) μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση 150 mg για τέσσερις εβδομάδες. Από τα 23 αυτά παιδιά τα 21 ήταν αξιολογήσιμα ως προς τη δυνατότητα σύγκρισης φαρμακοκινητικής με ενήλικες (δώδεκα παιδιά άνω των 12 ετών, εννέα παιδιά μεταξύ 6 και 12 ετών). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η $C_{\max}$, η AUC και η ταχύτητα κάθαρσης ήταν συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν 150 mg ιβεσαρτάνης ημερησίως. Μια περιορισμένη συσσώρευση ιβεσαρτάνης (18%) στο πλάσμα παρατηρήθηκε μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία μια φορά την ημέρα.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν ενδείξεις παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας σε όργανα στόχους σε κλινικά σχετικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφαλείας, υψηλές δόσεις ιρβεσαρτάνης (≥ 250 mg/kg/ημερησίως σε αρουραίους και ≥ 100 mg/kg/ημερησίως σε πιθήκους macacus) είχαν σαν αποτέλεσμα μία ελάττωση των παραμέτρων των εμμόρφων στοιχείων του αίματος, (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις (≥ 500 mg/kg/ημερησίως) προκλήθηκαν από την ιρβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές αλλαγές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληνιακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης στο πλάσμα) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιρβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (στους αρουραίους σε ≥ 90 mg/kg/ημερησίως και στους πιθήκους macacus σε ≥ 10 mg/kg/ημερησίως). Όλες αυτές οι αλλαγές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από την φαρμακολογική δράση της ιρβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις ιρβεσαρτάνης στους ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για μεταλλαξιογόνο δράση, για αύξηση της διαιρετότητας ή για καρκινογένεση.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιρβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιρβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιρβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιρβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Μελέτες σε πειραματόζωα με την ιρβεσαρτάνη έδειξαν παροδικές τοξικές δράσεις (αυξημένο σχηματισμό κοιλοτήτων στη νεφρική πύελο, ύδρωπα του ουρητήρα ή υποδόρια οίδημα) σε έμβρυα αρουραίων που υποχώρησαν μετά την γέννηση. Σε κουνέλια παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωμη απορρόφηση σε δόσεις που προκαλούν σημαντική τοξικότητα στη μητέρα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρουσιάστηκαν τερατογόνες δράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη
Λακτόζη μονοϋδρική
Στεατικό μαγνήσιο
Ενυδατωμένο κολλοειδές πυρίτιο
Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου
Πολοξαμερές 188

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσεται πάνω από 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά των 14 δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.

Κουτιά των 28 δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.

Κουτιά των 56 δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.

Κουτιά των 98 δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.

Κουτιά των 56 x 1 δισκίο σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης PVC/PVDC/Αλουμινίου.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/046/007-009

EU/1/97/046/012

EU/1/97/046/015

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Αυγούστου 1997

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Αυγούστου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg ιβεσαρτάνη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: 25,50 mg μονοϋδρικής λακτόζης ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ.παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο και ωοειδές δισκίο με μία καρδιά που απεικονίζεται στη μία πλευρά και τον αριθμό 2871 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Aprovel ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της νεφροπάθειας σε ενήλικες ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σαν μέρος της αγωγής με αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση και δόση συντήρησης είναι 150 mg μία φορά την ημέρα, με ή χωρίς τροφή. Το Aprovel με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα γενικά εξασφαλίζει μία καλύτερη 24 ωρη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης από ότι η δόση των 75 mg. Ωστόσο, έναρξη της θεραπείας με 75 mg θα πρέπει να εξετάζεται, κυρίως σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση και στους ηλικιωμένους πάνω από 75 ετών.

Στους ασθενείς που δεν έχει ικανοποιητικά ρυθμισθεί η αρτηριακή πίεση με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα, η δόση του Aprovel μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg ή να προστεθούν άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). Ιδιαίτερος, η προσθήκη ενός διουρητικού όπως η υδροχλωροθειαζίδη έχει αποδειχθεί ότι έχει αθροιστική δράση με το Aprovel (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με 150 mg ιβεσαρτάνη μία φορά την ημέρα και να προσαρμόζεται μέχρι 300 mg μία φορά την ημέρα, ως επιθυμητή δόση συντήρησης για την θεραπεία της νεφροπάθειας. Η απόδειξη του οφέλους στους νεφρούς από το Aprovel σε υπερτασικούς με διαβήτη τύπου 2 ασθενείς, στηρίζεται σε μελέτες, όπου η ιβεσαρτάνη χρησιμοποιήθηκε μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπου χρειαζόταν, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Μία χαμηλότερη αρχική δόση (75 mg) θα πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ελαφρά ως μετρίου βαθμού έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Ηλικιωμένοι

Αν και θα πρέπει να εξετάζεται έναρξη της θεραπείας με 75 mg για ασθενείς μεγαλύτερους των 75 χρόνων, ρύθμιση της δοσολογίας δεν είναι συνήθως απαραίτητη για τους ηλικιωμένους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Aprovel σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Η ταυτόχρονη χρήση του Aprovel με προϊόντα που περιέχουν αλίσκικρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μειωμένος ενδοαγγειακός όγκος: συμπτωματική υπόταση, ιδίως μετά την πρώτη δόση, μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με μειωμένο όγκο πλάσματος ή/και νατρίου λόγω έντονης θεραπείας με διουρητικά, δίαιτας με περιορισμένο αλάτι, διάρροιας ή εμέτου. Τέτοιου είδους καταστάσεις πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση του Aprovel.

Νεφραγγειακή υπέρταση: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για βαρεία υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας σε ένα νεφρό που λειτουργεί μόνος του, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Aprovel, ένα παρόμοιο αποτέλεσμα θα μπορούσε να είναι αναμενόμενο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού: όταν το Aprovel χρησιμοποιείται σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου και της κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την χορήγηση του Aprovel σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Υπερτασικοί ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και νεφροπάθεια: οι δράσεις της ιβεσαρτάνης στους νεφρούς και στα καρδιαγγειακά επεισόδια δεν ήταν ομοιόμορφες σε όλες τις υπο-ομάδες, σε μία ανάλυση που έγινε στη μελέτη με ασθενείς με προχωρημένη νεφροπάθεια. Ιδιαίτερως, εμφανίσθηκαν λιγότερο ευνοϊκές στις γυναίκες και στους έγχρωμους εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.1).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης –αλδοστερόνης (PAA): υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας).

Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Υπερκαλιαμία: όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, υπερκαλιαμία μπορεί να εμφανισθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με Aprovel, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, εμφανής πρωτεϊνουρία που οφείλεται σε διαβητική νεφροπάθεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Συνιστάται διαρκής έλεγχος του καλίου του ορού για ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.5).

Υπογλυκαιμία: το Aprovel μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή αντιδιαβητική θεραπεία συνιστάται συστηματικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ώστε να γίνει προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών εφόσον και όταν κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.5).

Εντερικό αγγειοοίδημα:

Έχει αναφερθεί εντερικό αγγειοοίδημα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένου του Aprovel (βλ. παράγραφο 4.8). Οι εν λόγω ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο και διάρροια. Τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Σε περίπτωση διάγνωσης εντερικού αγγειοοιδήματος, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του Aprovel και θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη παρακολούθηση μέχρι την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Λίθιο: ο συνδυασμός λιθίου με Aprovel δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια: όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ειδική προσοχή για τους ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.

Πρωτογενής αλδοστερονισμός: ασθενείς με πρωτογενή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου δεν συνιστάται η χρήση του Aprovel.

Γενικά: σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, oligουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Όπως έχει παρατηρηθεί με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η ιβεσαρτάνη και οι άλλοι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης, είναι προφανώς λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς από ότι σε μη μαύρους ασθενείς, πιθανόν λόγω υψηλότερης επίπτωσης καταστάσεων με χαμηλή ρενίνη στον πληθυσμό των μαύρων υπέρτασικών (βλ. παράγραφο 5.1).

Κύηση: η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (ΑΙΙΡAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΑΙΙΡΑ θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με ΑΙΙΡAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Παιδιατρικός πληθυσμός: η ιβεσαρτάνη έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με ηλικία από 6 έως 16 ετών, αλλά τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση σε παιδιά μέχρι να υπάρξουν επιπλέον δεδομένα (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

Έκδοχα:

Το Aprovel 75 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το Aprovel 75 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νάτριο. Η ποσότητα του νατρίου είναι μικρότερη του 1 mmol (23 mg) ανά δισκίο οπότε θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διουρητικά και άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες: άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες είναι δυνατόν να αυξήσουν την υποτασική δράση της ιβεσαρτάνης, ωστόσο το Aprovel έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπως β-αποκλειστές, μακράς διάρκειας δράσεως ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και θειαζιδικού τύπου διουρητικά. Προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο όγκο και να δημιουργήσει κίνδυνο εμφανίσεως υπότασης κατά την έναρξη της θεραπείας με Aprovel (βλ. παράγραφο 4.4).

Προϊόντα που περιέχουν αλίσκικρένη ή αναστολείς ΜΕΑ: τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Συμπληρώματα καλίου και καλιοπροστατευτικά διουρητικά: με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χορήγηση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στον ορό και ως εκ τούτου, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Λίθιο: αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του λιθίου στον ορό και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιβεσαρτάνη. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτοχρόνως με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένιση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαιτέρως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

Ρεπαγλινίδη: η ιβεσαρτάνη έχει την ικανότητα να καταστέλλει τη δράση του OATP1B1. Κλινική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ιβεσαρτάνης 1 ώρα πριν την ρεπαγλινίδη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της C_{max} και του AUC της ρεπαγλινίδης (υπόστρωμα για OATP1B1) κατά 1,8 και 1,3 φορές αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη δεν αναφέρθηκε σχετική αλληλεπίδραση στην φαρμακοκινητική των δύο φαρμάκων μετά την συγχορήγησή τους. Επομένως μπορεί να κριθεί απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αντιδιαβητικής θεραπείας π.χ. ρεπαγλινίδη (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης: σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχορηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχορήγηση με ιβεσαρτάνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση AIIRAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIRAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).
--

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIRAs), τέτοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIRAs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIRA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε AIIRAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIPRAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε επίσης τις παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Aprovel κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Aprovel δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιρβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιρβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Η ιρβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες, η ιρβεσαρτάνη είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων. Όταν οδηγείτε οχήματα ή χειρίζεστε μηχανήματα, θα πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά την διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ασθενών με υπέρταση, η συνολική συχνότητα εμφανίσεως ανεπιθύμητων συμβαμάτων δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων της ιρβεσαρτάνης (56,2%) και του εικονικού φαρμάκου (56,5%). Διακοπή της θεραπείας λόγω κάποιου κλινικού ή εργαστηριακού ανεπιθύμητου συμβάματος ήταν λιγότερο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν ιρβεσαρτάνη (3,3%) από ότι στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (4,5%). Η συχνότητα εμφανίσεως ανεπιθύμητων συμβαμάτων δε συσχετίστηκε με την δόση (στο εύρος των συνιστωμένων δόσεων), το γένος, την ηλικία, τη φυλή, ή τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αναφέρθηκε ορθοστατική ζάλη και ορθοστατική υπόταση σε 0,5% των ασθενών (δηλ. όχι συχνά), ωστόσο υψηλότερο απ' ό,τι με εικονικό φάρμακο.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες 1.965 υπερτασικοί ασθενείς έλαβαν ιρβεσαρτάνη. Οι όροι που έχουν επισημανθεί με αστερίσκο (*) αναφέρονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν επιπλέον σε >2% διαβητικών υπερτασικών ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και έκδηλη λευκωματινουρία και σε ποσοστό υψηλότερο του εικονικού φαρμάκου.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει ορισθεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$)· συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)· όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)· σπάνιες ($\geq 1/10.000$ - έως $< 1/1.000$)· πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της μετά την κυκλοφορία εμπειρίας αναφέρονται παρακάτω επίσης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Μη γνωστές: αναιμία, θρομβοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές: αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Μη γνωστές: υπερκαλιαιμία, υπογλυκαιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: ζάλη, ορθοστατική ζάλη*

Μη γνωστές: ίλιγγος, κεφαλαλγία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Μη γνωστές: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: ορθοστατική υπόταση*

Όχι συχνές: έξαψη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: βήχας

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: ναυτία/έμετος

Όχι συχνές: διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου

Σπάνιες: εντερικό αγγειοοίδημα

Μη γνωστές: δυσγευσία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: ίκτερος

Μη γνωστές: ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μη γνωστές: λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: μυοσκελετικός πόνος*

Μη γνωστές: αρθραλγία, μυαλγία (σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενη με αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα), μυϊκές κράμπες

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές: διαταραχή νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: κόπωση

Όχι συχνές: πόνος στο στήθος

Έρευνες

- Πολύ συχνές:** υπερκαλιαιμία* εμφανίστηκε πιο συχνά σε διαβητικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ιβεσαρτάνη απ' ό,τι σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 29,4% των ασθενών στην ομάδα της ιβεσαρτάνης 300 mg και στο 22% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 46,3% των ασθενών στην ομάδα της ιβεσαρτάνης και στο 26,3% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.
- Συχνές:** συχνά (1,7%) παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα σε ασθενείς που χορηγήθηκε ιβεσαρτάνη. Καμία από τις αυξήσεις αυτές δεν συνδέθηκε με κλινικά ανιχνεύσιμα μυοσκελετικά συμβάματα. Στο 1,7% των υπερτασικών ασθενών με προχωρημένη διαβητική νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε ιβεσαρτάνη, παρατηρήθηκε μείωση της αιμοσφαιρίνης*, που δεν ήταν κλινικά σημαντική.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή με 318 υπερτασικά παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής φάσης των 3 εβδομάδων: κεφαλαλγία (7,9%), υπόταση (2,2%), ζάλη (1,9%), βήχας (0,9%). Κατά τις 26 εβδομάδες της ανοικτής περιόδου της δοκιμής αυτής, οι πιο συχνά παρατηρηθείσες μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις ήταν αυξήσεις της κρεατινίνης (6,5%) και αυξημένες τιμές της CK στο 2% των παιδιών που συμμετείχαν.

Αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Εμπειρία σε ενήλικες που έλαβαν δόσεις έως 900 mg/ημέρα επί 8 εβδομάδες δεν έδειξε τοξικότητα. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι η υπόταση και η ταχυκαρδία. Βραδυκαρδία επίσης είναι δυνατόν να εμφανισθεί σε υπερδοσολογία. Δεν υπάρχει ειδική πληροφόρηση για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας με το Aprozil. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Στα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνονται πρόκληση εμέτου ή και πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας ίσως να είναι χρήσιμος για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Το ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης-II, απλοί.
Κωδικός ATC: C09C A04.

Μηχανισμός δράσης

Η ιβεσαρτάνη είναι ένας ισχυρός, δραστικός μετά την από του στόματος λήψη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (τύπου AT₁). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις

δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT₁, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT₁) οδηγεί σε αυξήσεις των επιπέδων της ρενίνης και της αγγειοτασίνης-II στο πλάσμα και μία μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα. Τα επίπεδα του καλίου στον ορό δεν επηρεάζονται σημαντικά από την ιβεσαρτάνη μόνο στις συνιστώμενες δόσεις. Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο που συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση του.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Υπέρταση

Η ιβεσαρτάνη ελαττώνει την αρτηριακή πίεση αλλάζοντας ελάχιστα τον καρδιακό ρυθμό. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι δοσοεξαρτώμενη για δόσεις μία φορά την ημέρα με τάση προς οριζοντίωση (plateau) με δόσεις μεγαλύτερες των 300 mg. Δόσεις των 150-300 mg μία φορά την ημέρα ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση σε ύπτια ή καθήμενη στάση στην κοιλάδα (δηλαδή 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσεως) κατά μέσο όρο 8-13/5-8 mmHg (συστολική/διαστολική) μεγαλύτερη από αυτές που σχετίζονται με λήψη εικονικού φαρμάκου.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται 3-6 ώρες μετά τη χορήγηση και το αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες. Σε 24 ώρες η αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 60%-70% της αντίστοιχης μέγιστης τιμής των διαστολικών και συστολικών ανταποκρίσεων στις συνιστώμενες δόσεις. Η χορήγηση μία φορά την ημέρα 150 mg έδωσε κατώτερες και μέσες 24 ώρες ανταποκρίσεις, ανάλογες με χορήγηση δύο φορές την ημέρα με την ίδια ολική δοσολογία.

Η δράση του Aprovel στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανής μέσα σε 1-2 εβδομάδες με την μέγιστη δράση να εμφανίζεται σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Μετά την διακοπή της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επανέρχεται σταδιακά στην αρχική τιμή. Με την απότομη διακοπή της θεραπείας, δεν έχει παρατηρηθεί απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Οι επιδράσεις στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης της ιβεσαρτάνης και των θειαζιδικού τύπου διουρητικών είναι αθροιστικές. Στους ασθενείς που δεν έχει ρυθμισθεί ικανοποιητικά η αρτηριακή τους πίεση και λαμβάνουν μόνο ιβεσαρτάνη, η προσθήκη χαμηλής δόσεως υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg) στην ιβεσαρτάνη μία φορά ημερησίως, έχει αποτέλεσμα περαιτέρω προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην κοιλάδα κατά 7-10/3-6 mmHg (συστολική/διαστολική).

Η αποτελεσματικότητα του Aprovel δεν επηρεάζεται από την ηλικία ή το φύλο. Όπως στην περίπτωση με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιολογήσει χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μία μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως), η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των λευκών ασθενών.

Δεν υπάρχει κλινικώς σημαντική δράση στο ουρικό οξύ του ορού ή στην απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μείωση της αρτηριακής πίεσης με 0,5 mg/kg (χαμηλές), 1,5 mg/kg (μέτριες) και 4,5 mg/kg (υψηλές) τιτλοποιημένες δόσεις στόχους της ιβεσαρτάνης αξιολογήθηκαν σε 318 υπερτασικά ή σε κίνδυνο (διαβητικά, με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης) παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών για μια περίοδο τριών εβδομάδων. Κατά το πέρας των τριών εβδομάδων η μέση μείωση από την έναρξη της κύριας μεταβλητής αποτελεσματικότητας, η τιμή της αρτηριακής συστολικής πίεσης σε καθιστή

θέση στο κατώτατο σημείο (SeSBP) ήταν 11,7 mmHg (χαμηλή δόση), 9,3 mmHg (μέτρια δόση), 13,2 mmHg (υψηλή δόση). Δεν εμφανίσθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων αυτών. Προσαρμοσμένη μέση αλλαγή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στο κατώτατο σημείο (SeDBP) ήταν όπως ακολουθεί: 3,8 mmHg (χαμηλή δόση), 3,2 mmHg (μέτρια δόση), 5,6 mmHg (υψηλή δόση). Κατά τη διάρκεια περιόδου δύο εβδομάδων, που επακολούθησε, όπου οι ασθενείς επανατυχοποιήθηκαν είτε σε δραστικό φαρμακευτικό προϊόν ή σε εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς σε εικονικό φάρμακο είχαν αύξηση κατά 2,4 και 2,0 mmHg στην SeSBP και SeDBP σε σύγκριση με +0,1 and -0,3 mmHg μεταβολές αντίστοιχα, ιδιαίτερα σε αυτούς σε όλες τις δόσεις της ιρβεσαρτάνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπέρταση και διαβήτης τύπου 2 με νεφροπάθεια

Η Μελέτη Ιρβεσαρτάνη Διαβητική Νεφροπάθεια "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" δείχνει ότι η ιρβεσαρτάνη ελαττώνει την εξέλιξη της νεφροπάθειας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία. Η IDNT ήταν μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη νοσηρότητας και θνησιμότητας, που συνέκρινε το Aprovel, την αμλοδιπίνη και το εικονικό φάρμακο. Σε 1.715 υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, πρωτεϊνουρία ≥ 900 mg/ημερησίως και κρεατινίνη ορού που κυμαίνονταν από 1,0-3,0 mg/dl, εξετάσθηκαν οι δράσεις μακράς διάρκειας (μέση διάρκεια 2,6 έτη) του Aprovel στην εξέλιξη της νεφροπάθειας και στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν από 75 mg μέχρι μία δόση συντήρησης 300 mg Aprovel, από 2,5 mg μέχρι 10 mg αμλοδιπίνης, ή εικονικό φάρμακο ανάλογα με την ανοχή των ασθενών. Οι ασθενείς σε όλες τις ομάδες θεραπείας έλαβαν τυπικά μεταξύ 2 και 4 αντιυπερτασικούς παραγόντες (π.χ διουρητικά, βήτα αποκλειστές, άλφα αποκλειστές) για να επιτύχουν μία προκαθορισμένη αρτηριακή πίεση $\leq 135/85$ mmHg ή μία ελάττωση κατά 10 mmHg στη συστολική πίεση, εάν η τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 160 mmHg. Στην επιθυμητή αυτή αρτηριακή πίεση έφθασε το 60% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ενώ το ποσοστό αυτό για τις ομάδες της ιρβεσαρτάνης και της αμλοδιπίνης ήταν αντίστοιχως 76% και 78%. Η ιρβεσαρτάνη μείωσε σημαντικά το σχετικό κίνδυνο ως προς το πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό σημείο διπλασιασμού της κρεατινίνης του ορού, νεφροπάθεια τελικού σταδίου (end-stage renal disease-ESRD) ή τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Περίπου το 33% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης έφθασε το πρωταρχικό σύνθετο τελικό σημείο νεφρικής λειτουργίας, σε σύγκριση με το 39% και το 41% στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και της αμλοδιπίνης [20% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0,024$) και 23% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη ($p=0,006$)]. Όταν οι μεμονωμένοι παράγοντες του πρωταρχικού τελικού σημείου αναλύθηκαν, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, ενώ παρατηρήθηκε μία θετική δράση στη μείωση της ESRD και μία σημαντική μείωση στο διπλασιασμό της κρεατινίνης του ορού.

Υπο-ομάδες ανάλογα με το φύλο, τη φυλή, την ηλικία, την διάρκεια του διαβήτη, την αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της θεραπείας, την κρεατινίνη ορού, το ποσοστό έκκρισης λευκωματίνης, αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στις υπο-ομάδες με γυναίκες και μαύρους ασθενείς που αντιπροσώπευαν το 32% και το 26% του ολικού πληθυσμού προς μελέτη αντίστοιχως, μία ευνοϊκή δράση στους νεφρούς δεν ήταν εμφανής, αν και τα όρια αξιοπιστίας δεν την εξαιρούν. Όσον αφορά το δευτερεύον τελικό σημείο θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων στον ολικό πληθυσμό, αν και μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε για τις γυναίκες και μία μειωμένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου εμφανίσθηκε στους άνδρες στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα στηριζόμενο στο εικονικό φάρμακο. Μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσιάσθηκε στις γυναίκες με το δοσολογικό σχήμα με ιρβεσαρτάνη σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα με αμλοδιπίνη, ενώ η περίθαλψη στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μειώθηκε για όλο το πληθυσμό. Ωστόσο, δεν έχει διατυπωθεί σαφής εξήγηση, για τα ευρήματα αυτά στις γυναίκες.

Η μελέτη "Επιδράσεις της ιρβεσαρτάνης στην Μικρολευκωματουρία σε Υπερτασικούς Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2" (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus -IRMA 2) δείχνει ότι 300 mg ιρβεσαρτάνης καθυστερούν την εξέλιξη

της εμφανούς πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με μικρολευκωματουρία. Η μελέτη IRMA 2, ήταν μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας, σε 590 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, μικρολευκωματουρία (30-300 mg/ημερησίως) και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού $\leq 1,5$ mg/dl στους άνδρες και $< 1,1$ mg/dl στις γυναίκες). Η μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις μακράς διάρκειας (2 έτη) του Aprozol στην εξέλιξη της κλινικής (εμφανούς) πρωτεϊνουρίας (ποσοστό έκκρισης λευκωματίνης στα ούρα, urinary albumin excretion rate (UAER) > 300 mg/ημερησίως και μία αύξηση στην UAER τουλάχιστον κατά 30% από την αρχική τιμή). Η προκαθορισμένη επιθυμητή τιμή αρτηριακής πίεσης ήταν $\leq 135/85$ mmHg. Συμπληρωματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες (εξαιρουμένων των αναστολέων MEA, των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και των διϋδροπυριδινικών ανταγωνιστών ασβεστίου), προστέθηκαν, όπου χρειάστηκε, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση. Αν και όμοια αρτηριακή πίεση επιτεύχθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα των 300 mg ιβεσαρτάνης (5,2%) από ότι στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (14,9%) ή στην ομάδα των 150 mg ιβεσαρτάνης (9,7%) πλησίασε το τελικό σημείο εμφανούς πρωτεϊνουρίας, επιδεικνύοντας μία ελάττωση κατά 70% του σχετικού κινδύνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p = 0,0004$), για την υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκε μία συνοδός βελτίωση στο ποσοστό της πειραματικής διήθησης κατά την διάρκεια των τριών πρώτων μηνών θεραπείας. Η επιβράδυνση στην εξέλιξη της κλινικής πρωτεϊνουρίας ήταν εμφανής μετά από τρεις μήνες και συνεχίστηκε για περίοδο 2 ετών. Υποχώρηση της φυσιολογικής λευκωματουρίας (< 30 mg/ημερησίως) ήταν περισσότερο συχνή στην ομάδα των 300 mg Aprozol (34%), σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (21%).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης –αλδοστερόνης (PAA)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II. Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ιβεσαρτάνη απορροφάται καλά. Μελέτες απολύτου βιοδιαθεσιμότητας έδωσαν τιμές περίπου 60-80%. Η σύγχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της ιβεσαρτάνης.

Κατανομή

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής είναι 53-93 λίτρα.

Βιομεταχηματισμός

Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνη με ^{14}C , το 80%-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι το συζευγμένο με τη γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (περίπου 6%). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και αναλογική με την δόση φαρμακοκινητική στο εύρος δόσεων 10-600 mg. Μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από τα 600 mg (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση) παρατηρήθηκε. Ο μηχανισμός αυτής της δράσεως είναι άγνωστος. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, επιτυγχάνονται σε 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3-3,5 ml/min αντίστοιχα. Η ημιπερίοδος τελικής απομάκρυνσης της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα σε 3 ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, παρατηρείται περιορισμένη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα (< 20%). Σε μία μελέτη, ελαφρώς υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ημίσεια ζωή και στην συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της δοσολογίας σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και $C_{\max}$ για την ιβεσαρτάνη ήταν ελαφρώς μεγαλύτερες στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) από εκείνες των νέων ασθενών (18-40 ετών). Ωστόσο η τελική ημίσεια ζωή δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας για ηλικιωμένους.

Αποβολή

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες του απομακρύνονται τόσο δια της χοληφόρου όσο και δια της νεφρικής οδού. Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνης με ^{14}C , περίπου το 20% της ραδιενέργειας εμφανίζεται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από το 2% της δόσης εκκρίνεται στα ούρα ως μη μεταβολισμένη ιβεσαρτάνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης αξιολογήθηκε σε 23 υπερτασικά παιδιά μετά από χορήγηση εφάπαξ ή πολλαπλών ημερήσιων δόσεων ιβεσαρτάνης (2 mg/kg) μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση 150 mg για τέσσερις εβδομάδες. Από τα 23 αυτά παιδιά τα 21 ήταν αξιολογήσιμα ως προς τη δυνατότητα σύγκρισης φαρμακοκινητικής με ενήλικες (δώδεκα παιδιά άνω των 12 ετών, εννέα παιδιά μεταξύ 6 και 12 ετών). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η $C_{\max}$, η AUC και η ταχύτητα κάθαρσης ήταν συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν 150 mg ιβεσαρτάνης ημερησίως. Μια περιορισμένη συσσώρευση ιβεσαρτάνης (18%) στο πλάσμα παρατηρήθηκε μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία μια φορά την ημέρα.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν ενδείξεις παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας σε όργανα στόχους σε κλινικά σχετικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφαλείας, υψηλές δόσεις ιρβεσαρτάνης (≥ 250 mg/kg/ημερησίως σε αρουραίους και ≥ 100 mg/kg/ημερησίως σε πιθήκους macacus) είχαν σαν αποτέλεσμα μία ελάττωση των παραμέτρων των εμμόρφων στοιχείων του αίματος, (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις (≥ 500 mg/kg/ημερησίως) προκλήθηκαν από την ιρβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές αλλαγές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληνιακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης στο πλάσμα) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιρβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (στους αρουραίους σε ≥ 90 mg/kg/ημερησίως και στους πιθήκους macacus σε ≥ 10 mg/kg/ημερησίως). Όλες αυτές οι αλλαγές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από την φαρμακολογική δράση της ιρβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις irbesartan στους ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για μεταλλαξιογόνο δράση, για αύξηση της διαιρετότητας ή για καρκινογένεση.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιρβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιρβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιρβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιρβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Μελέτες σε πειραματόζωα με το irbesartan έδειξαν παροδικές τοξικές δράσεις (αυξημένο σχηματισμό κοιλοτήτων στη νεφρική πύελο, ύδρωπα του ουρητήρα ή υποδόρια οίδημα) σε έμβρυα αρουραίων που υποχώρησαν μετά την γέννηση. Σε κουνέλια παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωπη απορρόφηση σε δόσεις που προκαλούν σημαντική τοξικότητα στη μητέρα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρουσιάστηκαν τερατογόνες δράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:
Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Υπρομελλόζη
Διοξειδίο του πυριτίου
Στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη:
Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη
Διοξειδίο του τιτανίου
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000
Κηρός καρναούβης.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 56 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης PVC/PVDC/Αλουμινίου.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/046/016-020
EU/1/97/046/031
EU/1/97/046/034
EU/1/97/046/037

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Αυγούστου 1997

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Αυγούστου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg ιβεσαρτάνη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: 51,00 mg μονοϋδρικής λακτόζης ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ.παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο και ωοειδές δισκίο με μία καρδιά που απεικονίζεται στη μία πλευρά και τον αριθμό 2872 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Aprovel ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της νεφροπάθειας σε ενήλικες ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σαν μέρος της αγωγής με αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση και δόση συντήρησης είναι 150 mg μία φορά την ημέρα, με ή χωρίς τροφή. Το Aprovel με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα γενικά εξασφαλίζει μία καλύτερη 24 ωρη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης από ότι η δόση των 75 mg. Ωστόσο, έναρξη της θεραπείας με 75 mg θα πρέπει να εξετάζεται, κυρίως σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση και στους ηλικιωμένους πάνω από 75 ετών.

Στους ασθενείς που δεν έχει ικανοποιητικά ρυθμισθεί η αρτηριακή πίεση με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα, η δόση του Aprovel μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg ή να προστεθούν άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). Ιδιαίτερος, η προσθήκη ενός διουρητικού όπως η υδροχλωροθειαζίδη έχει αποδειχθεί ότι έχει αθροιστική δράση με το Aprovel (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με 150 mg ιβεσαρτάνη μία φορά την ημέρα και να προσαρμόζεται μέχρι 300 mg μία φορά την ημέρα, ως επιθυμητή δόση συντήρησης για την θεραπεία της νεφροπάθειας.

Η απόδειξη του οφέλους στους νεφρούς από το Aprovel σε υπερτασικούς με διαβήτη τύπου 2 ασθενείς, στηρίζεται σε μελέτες, όπου η ιβεσαρτάνη χρησιμοποιήθηκε μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπου χρειαζόταν, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Μία χαμηλότερη αρχική δόση (75 mg) θα πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ελαφρά ως μετρίου βαθμού έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Ηλικιωμένοι

Αν και θα πρέπει να εξετάζεται έναρξη της θεραπείας με 75 mg για ασθενείς μεγαλύτερους των 75 χρόνων, ρύθμιση της δοσολογίας δεν είναι συνήθως απαραίτητη για τους ηλικιωμένους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Aprovel σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Η ταυτόχρονη χρήση του Aprovel με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μειωμένος ενδοαγγειακός όγκος: συμπτωματική υπόταση, ιδίως μετά την πρώτη δόση, μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με μειωμένο όγκο πλάσματος ή/και νατρίου λόγω έντονης θεραπείας με διουρητικά, δίαιτας με περιορισμένο αλάτι, διάρροιας ή εμέτου. Τέτοιου είδους καταστάσεις πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση του Aprovel.

Νεφραγγειακή υπέρταση: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για βαρεία υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας σε ένα νεφρό που λειτουργεί μόνος του, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Aprovel, ένα παρόμοιο αποτέλεσμα θα μπορούσε να είναι αναμενόμενο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού: όταν το Aprovel χρησιμοποιείται σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου και της

κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την χορήγηση του Aprovel σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Υπέρτασικοί ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και νεφροπάθεια: οι δράσεις της ιβεσαρτάνης στους νεφρούς και στα καρδιαγγειακά επεισόδια δεν ήταν ομοιόμορφες σε όλες τις υπο-ομάδες, σε μία ανάλυση που έγινε στη μελέτη με ασθενείς με προχωρημένη νεφροπάθεια. Ιδιαίτερος, εμφανίσθηκαν λιγότερο ευνοϊκές στις γυναίκες και στους έγχρωμους εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.1).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης –αλδοστερόνης (PAA): υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλυσκινένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας).

Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλυσκινένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Υπερκαλιαιμία: όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανισθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με Aprovel, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, εμφανής πρωτεϊνουρία που οφείλεται σε διαβητική νεφροπάθεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Συνιστάται διαρκής έλεγχος του καλίου του ορού για ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.5).

Υπογλυκαιμία: το Aprovel μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή αντιδιαβητική θεραπεία συνιστάται συστηματικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ώστε να γίνει προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών εφόσον και όταν κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.5).

Εντερικό αγγειοοίδημα:

Έχει αναφερθεί εντερικό αγγειοοίδημα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένου του Aprovel (βλ. παράγραφο 4.8). Οι εν λόγω ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο και διάρροια. Τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Σε περίπτωση διάγνωσης εντερικού αγγειοοιδήματος, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του Aprovel και θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη παρακολούθηση μέχρι την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Λίθιο: ο συνδυασμός λιθίου με Aprovel δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια: όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ειδική προσοχή για τους ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.

Πρωτογενής αλδοστερονισμός: ασθενείς με πρωτογενή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιϋπέρτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου δεν συνιστάται η χρήση του Aprovel.

Γενικά: σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα

έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Όπως έχει παρατηρηθεί με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η ιρβεσαρτάνη και οι άλλοι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης, είναι προφανώς λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς από ότι σε μη μαύρους ασθενείς, πιθανόν λόγω υψηλότερης επίπτωσης καταστάσεων με χαμηλή ρενίνη στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Κύηση: η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIRAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIRAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Παιδιατρικός πληθυσμός: η ιρβεσαρτάνη έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με ηλικία από 6 έως 16 ετών, αλλά τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση σε παιδιά μέχρι να υπάρξουν επιπλέον δεδομένα (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

Έκδοχα:

Το Aprovel 150 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσανορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το Aprovel 150 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νάτριο. Η ποσότητα του νατρίου είναι μικρότερη του 1 mmol (23 mg) ανά δισκίο οπότε θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διουρητικά και άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες: άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες είναι δυνατόν να αυξήσουν την υποτασική δράση της ιρβεσαρτάνης, ωστόσο το Aprovel έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπως β-αποκλειστές, μακράς διάρκειας δράσεως ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και θειαζιδικού τύπου διουρητικά. Προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο όγκο και να δημιουργήσει κίνδυνο εμφανίσεως υπότασης κατά την έναρξη της θεραπείας με Aprovel (βλ. παράγραφο 4.4).

Προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρην ή αναστολείς ΜΕΑ: τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνς συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Συμπληρώματα καλίου και καλιοπροστατευτικά διουρητικά: με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χορήγηση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στον ορό και ως εκ τούτου, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Λίθιο: αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του λιθίου στον ορό και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την

ιρβεσαρτάνη. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένιση της αντιυπερτασικής δράσης της ιρβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

Ρεπαγλινίδη: η ιρβεσαρτάνη έχει την ικανότητα να καταστέλλει τη δράση του OATP1B1. Κλινική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ιρβεσαρτάνης 1 ώρα πριν την ρεπαγλινίδη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της C_{max} και του AUC της ρεπαγλινίδης (υπόστρωμα για OATP1B1) κατά 1,8 και 1,3 φορές αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη δεν αναφέρθηκε σχετική αλληλεπίδραση στην φαρμακοκινητική των δύο φαρμάκων μετά την συγχορήγησή τους. Επομένως μπορεί να κριθεί απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αντιδιαβητικής θεραπείας π.χ. ρεπαγλινίδη (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιρβεσαρτάνης: σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιρβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιρβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιρβεσαρτάνη συγχορηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγών του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιρβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχορήγηση με ιρβεσαρτάνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση AIIRAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIRAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).
--

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIRAs), τέτοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIRAs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIRA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε ΑΙΡAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ΑΙΡAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε επίσης τις παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Aprovel κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Aprovel δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιρβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιρβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Η ιρβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες, η ιρβεσαρτάνη είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων. Όταν οδηγείτε οχήματα ή χειρίζεστε μηχανήματα, θα πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά την διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ασθενών με υπέρταση, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων της ιρβεσαρτάνης (56,2%) και του εικονικού φαρμάκου (56,5%). Διακοπή της θεραπείας λόγω κάποιου κλινικού ή εργαστηριακού ανεπιθύμητου συμβάματος ήταν λιγότερο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν ιρβεσαρτάνη (3,3%) από ότι στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (4,5%). Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων δε συσχετίστηκε με την δόση (στο εύρος των συνιστωμένων δόσεων), το γένος, την ηλικία, τη φυλή, ή τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αναφέρθηκε ορθοστατική ζάλη και ορθοστατική υπόταση σε 0,5% των ασθενών (δηλ. όχι συχνά), ωστόσο υψηλότερο απ' ό,τι με εικονικό φάρμακο.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες 1.965 υπερτασικοί ασθενείς έλαβαν ιρβεσαρτάνη. Οι όροι που έχουν επισημανθεί με αστερίσκο (*) αναφέρονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν επιπλέον σε >2% διαβητικών υπερτασικών ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και έκδηλη λευκωματινουρία και σε ποσοστό υψηλότερο του εικονικού φαρμάκου.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$)· συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)· όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)· σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)· πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της μετά την κυκλοφορία εμπειρίας αναφέρονται παρακάτω επίσης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Μη γνωστές: αναιμία, θρομβοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές: αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Μη γνωστές: υπερκαλιαιμία, υπογλυκαιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: ζάλη, ορθοστατική ζάλη*

Μη γνωστές: ίλιγγος, κεφαλαλγία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Μη γνωστές: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: ορθοστατική υπόταση*

Όχι συχνές: έξαψη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: βήχας

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: ναυτία/έμετος

Όχι συχνές: διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου

Σπάνιες: εντερικό αγγειοοίδημα

Μη γνωστές: δυσγευσία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: ίκτερος

Μη γνωστές: ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μη γνωστές: λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: μυοσκελετικός πόνος*

Μη γνωστές: αρθραλγία, μυαλγία (σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενη με αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα), μυϊκές κράμπες

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές: διαταραχή νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: κόπωση
Όχι συχνές: πόνος στο στήθος

Έρευνες

Πολύ συχνές: υπερκαλιαιμία* εμφανίστηκε πιο συχνά σε διαβητικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη απ' ό,τι σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 29,4% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης 300 mg και στο 22% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 46,3% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης και στο 26,3% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Συχνές: συχνά (1,7%) παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα σε ασθενείς που χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη. Καμία από τις αυξήσεις αυτές δεν συνδέθηκε με κλινικά ανιχνεύσιμα μυοσκελετικά συμβάματα. Στο 1,7% των υπερτασικών ασθενών με προχωρημένη διαβητική νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη, παρατηρήθηκε μείωση της αιμοσφαιρίνης*, που δεν ήταν κλινικά σημαντική.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή με 318 υπερτασικά παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής φάσης των 3 εβδομάδων: κεφαλαλγία (7,9%), υπόταση (2,2%), ζάλη (1,9%), βήχας (0,9%). Κατά τις 26 εβδομάδες της ανοικτής περιόδου της δοκιμής αυτής, οι πιο συχνά παρατηρηθείσες μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις ήταν αυξήσεις της κρεατινίνης (6,5%) και αυξημένες τιμές της CK στο 2% των παιδιών που συμμετείχαν.

Αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Εμπειρία σε ενήλικες που έλαβαν δόσεις έως 900 mg/ημέρα επί 8 εβδομάδες δεν έδειξε τοξικότητα. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι η υπόταση και η ταχυκαρδία. Βραδυκαρδία επίσης είναι δυνατόν να εμφανισθεί σε υπερδοσολογία. Δεν υπάρχει ειδική πληροφόρηση για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας με το Aprozil. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Στα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνονται πρόκληση εμέτου ή και πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας ίσως να είναι χρήσιμος για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Το ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης-II, απλοί.
Κωδικός ATC: C09C A04.

Μηχανισμός δράσης

Η ιβεσαρτάνη είναι ένας ισχυρός, δραστικός μετά την από του στόματος λήψη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (τύπου AT₁). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT₁, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT₁) οδηγεί σε αυξήσεις των επιπέδων της ρενίνης και της αγγειοτασίνης-II στο πλάσμα και μία μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα. Τα επίπεδα του καλίου στον ορό δεν επηρεάζονται σημαντικά από την ιβεσαρτάνη μόνο στις συνιστώμενες δόσεις. Η ιβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο που συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση του.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Υπέρταση

Η ιβεσαρτάνη ελαττώνει την αρτηριακή πίεση αλλάζοντας ελάχιστα τον καρδιακό ρυθμό. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι δοσοεξαρτώμενη για δόσεις μία φορά την ημέρα με τάση προς οριζοντίωση (plateau) με δόσεις μεγαλύτερες των 300 mg. Δόσεις των 150-300 mg μία φορά την ημέρα ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση σε ύπτια ή καθήμενη στάση στην κοιλιά (δηλαδή 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσεως) κατά μέσο όρο 8-13/5-8 mmHg (συστολική/διαστολική) μεγαλύτερη από αυτές που σχετίζονται με λήψη εικονικού φαρμάκου.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται 3-6 ώρες μετά τη χορήγηση και το αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες. Σε 24 ώρες η αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 60%-70% της αντίστοιχης μέγιστης τιμής των διαστολικών και συστολικών ανταποκρίσεων στις συνιστώμενες δόσεις. Η χορήγηση μία φορά την ημέρα 150 mg έδωσε κατώτερες και μέσες 24 ώρες ανταποκρίσεις, ανάλογες με χορήγηση δύο φορές την ημέρα με την ίδια ολική δοσολογία.

Η δράση του Aprovel στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανής μέσα σε 1-2 εβδομάδες με την μέγιστη δράση να εμφανίζεται σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Μετά την διακοπή της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επανέρχεται σταδιακά στην αρχική τιμή. Με την απότομη διακοπή της θεραπείας, δεν έχει παρατηρηθεί απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Οι επιδράσεις στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης της ιβεσαρτάνης και των θειαζιδικού τύπου διουρητικών είναι αθροιστικές. Στους ασθενείς που δεν έχει ρυθμισθεί ικανοποιητικά η αρτηριακή τους πίεση και λαμβάνουν μόνο ιβεσαρτάνη, η προσθήκη χαμηλής δόσεως υδροχλωροθειαζιδής (12,5 mg) στην ιβεσαρτάνη μία φορά ημερησίως, έχει αποτέλεσμα περαιτέρω προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην κοιλιά κατά 7-10/3-6 mmHg (συστολική/διαστολική).

Η αποτελεσματικότητα του Aprovel δεν επηρεάζεται από την ηλικία ή το φύλο. Όπως στην περίπτωση με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιολόγητα χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβεσαρτάνη. Όταν η ιβεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μία μικρή δόση υδροχλωροθειαζιδής (π.χ. 12,5 mg ημερησίως), η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των λευκών ασθενών.

Δεν υπάρχει κλινικώς σημαντική δράση στο ουρικό οξύ του ορού ή στην απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μείωση της αρτηριακής πίεσης με 0,5 mg/kg (χαμηλές), 1,5 mg/kg (μέτριες) και 4,5 mg/kg (υψηλές) τιτλοποιημένες δόσεις στόχους της ιβεσαρτάνης αξιολογήθηκαν σε 318 υπερτασικά ή σε κίνδυνο

(διαβητικά, με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης) παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών για μια περίοδο τριών εβδομάδων. Κατά το πέρας των τριών εβδομάδων η μέση μείωση από την έναρξη της κύριας μεταβλητής αποτελεσματικότητας, η τιμή της αρτηριακής συστολικής πίεσης σε καθιστή θέση στο κατώτατο σημείο (SeSBP) ήταν 11,7 mmHg (χαμηλή δόση), 9,3 mmHg (μέτρια δόση), 13,2 mmHg (υψηλή δόση). Δεν εμφανίσθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων αυτών. Προσαρμοσμένη μέση αλλαγή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στο κατώτατο σημείο (SeDBP) ήταν όπως ακολουθεί: 3,8 mmHg (χαμηλή δόση), 3,2 mmHg (μέτρια δόση), 5,6 mmHg (υψηλή δόση). Κατά τη διάρκεια περιόδου δύο εβδομάδων, που επακολούθησε, όπου οι ασθενείς επανατυχοιοποιήθηκαν είτε σε δραστικό φαρμακευτικό προϊόν ή σε εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς σε εικονικό φάρμακο είχαν αύξηση κατά 2,4 και 2,0 mmHg στην SeSBP και SeDBP σε σύγκριση με +0,1 and -0,3 mmHg μεταβολές αντίστοιχα, ιδιαίτερα σε αυτούς σε όλες τις δόσεις της ιρβεσαρτάνης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Υπέρταση και διαβήτης τύπου 2 με νεφροπάθεια

Η Μελέτη Ιρβεσαρτάνη Διαβητική Νεφροπάθεια "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" δείχνει ότι η ιρβεσαρτάνη ελαττώνει την εξέλιξη της νεφροπάθειας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία. Η IDNT ήταν μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη νοσηρότητας και θνησιμότητας, που συνέκρινε το Aprovel, την αμλοδιπίνη και το εικονικό φάρμακο. Σε 1.715 υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, πρωτεϊνουρία ≥ 900 mg/ημερησίως και κρεατινίνη ορού που κυμαίνονταν από 1,0-3,0 mg/dl, εξετάσθηκαν οι δράσεις μακράς διάρκειας (μέση διάρκεια 2,6 έτη) του Aprovel στην εξέλιξη της νεφροπάθειας και στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν από 75 mg μέχρι μία δόση συντήρησης 300 mg Aprovel, από 2,5 mg μέχρι 10 mg αμλοδιπίνης, ή εικονικό φάρμακο ανάλογα με την ανοχή των ασθενών. Οι ασθενείς σε όλες τις ομάδες θεραπείας έλαβαν τυπικά μεταξύ 2 και 4 αντιυπερτασικούς παραγόντες (π.χ διουρητικά, βήτα αποκλειστές, άλφα αποκλειστές) για να επιτύχουν μία προκαθορισμένη αρτηριακή πίεση $\leq 135/85$ mmHg ή μία ελάττωση κατά 10 mmHg στη συστολική πίεση, εάν η τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 160 mmHg. Στην επιθυμητή αυτή αρτηριακή πίεση έφθασε το 60% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ενώ το ποσοστό αυτό για τις ομάδες της ιρβεσαρτάνης και της αμλοδιπίνης ήταν αντιστοίχως 76% και 78%. Η ιρβεσαρτάνη μείωσε σημαντικά το σχετικό κίνδυνο ως προς το πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό σημείο διπλασιασμού της κρεατινίνης του ορού, νεφροπάθεια τελικού σταδίου (end-stage renal disease-ESRD) ή τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Περίπου το 33% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης έφθασε το πρωταρχικό σύνθετο τελικό σημείο νεφρικής λειτουργίας, σε σύγκριση με το 39% και το 41% στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και της αμλοδιπίνης [20% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0,024$) και 23% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη ($p=0,006$)]. Όταν οι μεμονωμένοι παράγοντες του πρωταρχικού τελικού σημείου αναλύθηκαν, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, ενώ παρατηρήθηκε μία θετική δράση στη μείωση της ESRD και μία σημαντική μείωση στο διπλασιασμό της κρεατινίνης του ορού.

Υπο-ομάδες ανάλογα με το φύλο, τη φυλή, την ηλικία, την διάρκεια του διαβήτη, την αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της θεραπείας, την κρεατινίνη ορού, το ποσοστό έκκρισης λευκωματίνης, αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στις υπο-ομάδες με γυναίκες και μαύρους ασθενείς που αντιπροσώπευαν το 32% και το 26% του ολικού πληθυσμού προς μελέτη αντιστοίχως, μία ευνοϊκή δράση στους νεφρούς δεν ήταν εμφανής, αν και τα όρια αξιοπιστίας δεν την εξαιρούν. Όσον αφορά το δευτερεύον τελικό σημείο θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων στον ολικό πληθυσμό, αν και μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε για τις γυναίκες και μία μειωμένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου εμφανίσθηκε στους άνδρες στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα στηριζόμενο στο εικονικό φάρμακο. Μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσιάσθηκε στις γυναίκες με το δοσολογικό σχήμα με ιρβεσαρτάνη σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα με αμλοδιπίνη, ενώ η περίθαλψη στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μειώθηκε για όλο το πληθυσμό. Ωστόσο, δεν έχει διατυπωθεί σαφής εξήγηση, για τα ευρήματα αυτά στις γυναίκες.

Η μελέτη "Επιδράσεις της ιβεσαρτάνης στην Μικρολευκωματουρία σε Υπερτασικούς Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2" (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus -IRMA 2) δείχνει ότι 300 mg ιβεσαρτάνης καθυστερούν την εξέλιξη της εμφανούς πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με μικρολευκωματουρία. Η μελέτη IRMA 2, ήταν μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας, σε 590 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, μικρολευκωματουρία (30-300 mg/ημερησίως) και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού $\leq 1,5$ mg/dl στους άνδρες και $< 1,1$ mg/dl στις γυναίκες). Η μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις μακράς διάρκειας (2 έτη) του Aprovel στην εξέλιξη της κλινικής (εμφανούς) πρωτεϊνουρίας (ποσοστό έκκρισης λευκωματίνης στα ούρα, urinary albumin excretion rate (UAER) > 300 mg/ημερησίως και μία αύξηση στην UAER τουλάχιστον κατά 30% από την αρχική τιμή). Η προκαθορισμένη επιθυμητή τιμή αρτηριακής πίεσης ήταν $\leq 135/85$ mmHg. Συμπληρωματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες (εξαιρουμένων των αναστολέων MEA, των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και των διϋδροπυριδινικών ανταγωνιστών ασβεστίου), προστέθηκαν, όπου χρειάστηκε, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση. Αν και όμοια αρτηριακή πίεση επιτεύχθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα των 300 mg ιβεσαρτάνης (5,2%) από ότι στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (14,9%) ή στην ομάδα των 150 mg ιβεσαρτάνης (9,7%) πλησίασε το τελικό σημείο εμφανούς πρωτεϊνουρίας, επιδεικνύοντας μία ελάττωση κατά 70% του σχετικού κινδύνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p = 0,0004$), για την υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκε μία συνοδός βελτίωση στο ποσοστό της σπειραματικής διήθησης κατά την διάρκεια των τριών πρώτων μηνών θεραπείας. Η επιβράδυνση στην εξέλιξη της κλινικής πρωτεϊνουρίας ήταν εμφανής μετά από τρεις μήνες και συνεχίστηκε για περίοδο 2 ετών. Υποχώρηση της φυσιολογικής λευκωματουρίας (< 30 mg/ημερησίως) ήταν περισσότερο συχνή στην ομάδα των 300 mg Aprovel (34%), σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (21%).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (PAA)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ιβεσαρτάνη απορροφάται καλά. Μελέτες απολύτου βιοδιαθεσιμότητας έδωσαν τιμές περίπου 60-80%. Η σύγχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της ιβεσαρτάνης.

Κατανομή

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής είναι 53-93 λίτρα.

Βιομεταχηματισμός

Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνη με ^{14}C , το 80%-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι το συζευγμένο με τη γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (περίπου 6%). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισόένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και αναλογική με την δόση φαρμακοκινητική στο εύρος δόσεων 10-600 mg. Μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από τα 600 mg (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση) παρατηρήθηκε. Ο μηχανισμός αυτής της δράσεως είναι άγνωστος. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, επιτυγχάνονται σε 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3-3,5 ml/min αντίστοιχα. Η ημιπερίοδος τελικής απομάκρυνσης της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα σε 3 ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, παρατηρείται περιορισμένη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα (< 20%). Σε μία μελέτη, ελαφρώς υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ημίσεια ζωή και στην συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της δοσολογίας σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και $C_{\max}$ για την ιβεσαρτάνη ήταν ελαφρώς μεγαλύτερες στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) από εκείνες των νέων ασθενών (18-40 ετών). Ωστόσο η τελική ημίσεια ζωή δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας για ηλικιωμένους.

Αποβολή

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες του απομακρύνονται τόσο δια της χοληφόρου όσο και δια της νεφρικής οδού. Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνης με ^{14}C , περίπου το 20% της ραδιενέργειας εμφανίζεται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από το 2% της δόσης εκκρίνεται στα ούρα ως μη μεταβολισμένη ιβεσαρτάνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης αξιολογήθηκε σε 23 υπερτασικά παιδιά μετά από χορήγηση εφάπαξ ή πολλαπλών ημερήσιων δόσεων ιβεσαρτάνης (2 mg/kg) μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση 150 mg για τέσσερις εβδομάδες. Από τα 23 αυτά παιδιά τα 21 ήταν αξιολογήσιμα ως προς τη δυνατότητα σύγκρισης φαρμακοκινητικής με ενήλικες (δώδεκα παιδιά άνω των 12 ετών, εννέα παιδιά μεταξύ 6 και 12 ετών). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η $C_{\max}$, η AUC και η ταχύτητα κάθαρσης ήταν συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν 150 mg

ιρβεσαρτάνης ημερησίως. Μια περιορισμένη συσσώρευση ιρβεσαρτάνης (18%) στο πλάσμα παρατηρήθηκε μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία μια φορά την ημέρα.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν ενδείξεις παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας σε όργανα στόχους σε κλινικά σχετικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφαλείας, υψηλές δόσεις ιρβεσαρτάνης (≥ 250 mg/kg/ημερησίως σε αρουραίους και ≥ 100 mg/kg/ημερησίως σε πιθήκους macacus) είχαν σαν αποτέλεσμα μία ελάττωση των παραμέτρων των εμμόρφων στοιχείων του αίματος, (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις (≥ 500 mg/kg/ημερησίως) προκλήθηκαν από την ιρβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές αλλαγές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληναριακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης στο πλάσμα) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιρβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (στους αρουραίους σε ≥ 90 mg/kg/ημερησίως και στους πιθήκους macacus σε ≥ 10 mg/kg/ημερησίως). Όλες αυτές οι αλλαγές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από την φαρμακολογική δράση της ιρβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις irbesartan στους ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για μεταλλαξιογόνο δράση, για αύξηση της διαιρετότητας ή για καρκινογένεση.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιρβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιρβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιρβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιρβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Μελέτες σε πειραματόζωα με το irbesartan έδειξαν παροδικές τοξικές δράσεις (αυξημένο σχηματισμό κοιλοτήτων στη νεφρική πύελο, ύδρωπα του ουρητήρα ή υποδόρια οίδημα) σε έμβρυα αρουραίων που υποχώρησαν μετά την γέννηση. Σε κουνέλια παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωμη απορρόφηση σε δόσεις που προκαλούν σημαντική τοξικότητα στη μητέρα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρουσιάστηκαν τερατογόνες δράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:
Λακτόζη μονοϋδρική

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Υπρομελλόζη
Διοξείδιο του πυριτίου
Στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη:
Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη
Διοξείδιο του τιτανίου
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000
Κηρός καρναούβης.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 56 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης PVC/PVDC/Αλουμινίου.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/046/021-025
EU/1/97/046/032

EU/1/97/046/035
EU/1/97/046/038

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Αυγούστου 1997
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Αυγούστου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: 102,00 mg μονοϋδρικής λακτόζης ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ.παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό έως υπόλευκο, αμφίκυρτο και ωοειδές δισκίο με μία καρδιά που απεικονίζεται στη μία πλευρά και τον αριθμό 2873 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Aprovel ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της νεφροπάθειας σε ενήλικες ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σαν μέρος της αγωγής με αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση και δόση συντήρησης είναι 150 mg μία φορά την ημέρα, με ή χωρίς τροφή. Το Aprovel με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα γενικά εξασφαλίζει μία καλύτερη 24 ωρη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης από ότι η δόση των 75 mg. Ωστόσο, έναρξη της θεραπείας με 75 mg θα πρέπει να εξετάζεται, κυρίως σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση και στους ηλικιωμένους πάνω από 75 ετών.

Στους ασθενείς που δεν έχει ικανοποιητικά ρυθμισθεί η αρτηριακή πίεση με δόση 150 mg μία φορά την ημέρα, η δόση του Aprovel μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg ή να προστεθούν άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1). Ιδιαίτερος, η προσθήκη ενός διουρητικού όπως η υδροχλωροθειαζίδη έχει αποδειχθεί ότι έχει αθροιστική δράση με το Aprovel (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με 150 mg ιρβεσαρτάνη μία φορά την ημέρα και να προσαρμόζεται μέχρι 300 mg μία φορά την ημέρα, ως επιθυμητή δόση συντήρησης για την θεραπεία της νεφροπάθειας. Η απόδειξη του οφέλους στους νεφρούς από το Aprovel σε υπερτασικούς με διαβήτη τύπου 2 ασθενείς, στηρίζεται σε μελέτες, όπου η ιρβεσαρτάνη χρησιμοποιήθηκε μαζί με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπου χρειαζόταν, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Μία χαμηλότερη αρχική δόση (75 mg) θα πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ελαφρά ως μετρίου βαθμού έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Ηλικιωμένοι

Αν και θα πρέπει να εξετάζεται έναρξη της θεραπείας με 75 mg για ασθενείς μεγαλύτερους των 75 χρόνων, ρύθμιση της δοσολογίας δεν είναι συνήθως απαραίτητη για τους ηλικιωμένους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Aprovel σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Η ταυτόχρονη χρήση του Aprovel με προϊόντα που περιέχουν αλίσκικρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μειωμένος ενδοαγγειακός όγκος: συμπτωματική υπόταση, ιδίως μετά την πρώτη δόση, μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με μειωμένο όγκο πλάσματος ή/και νατρίου λόγω έντονης θεραπείας με διουρητικά, δίαιτας με περιορισμένο αλάτι, διάρροιας ή εμέτου. Τέτοιου είδους καταστάσεις πρέπει να διορθώνονται πριν από τη χορήγηση του Aprovel.

Νεφραγγειακή υπέρταση: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για βαρεία υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση της αρτηρίας σε ένα νεφρό που λειτουργεί μόνος του, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί με το Aprovel, ένα παρόμοιο αποτέλεσμα θα μπορούσε να είναι αναμενόμενο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού: όταν το Aprovel χρησιμοποιείται σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται περιοδικός έλεγχος του καλίου και της κρεατινίνης του ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την χορήγηση του Aprovel σε ασθενείς που έχουν κάνει πρόσφατα μεταμόσχευση νεφρού.

Υπερτασικοί ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και νεφροπάθεια: οι δράσεις της ιβεσαρτάνης στους νεφρούς και στα καρδιαγγειακά επεισόδια δεν ήταν ομοιόμορφες σε όλες τις υπο-ομάδες, σε μία ανάλυση που έγινε στη μελέτη με ασθενείς με προχωρημένη νεφροπάθεια. Ιδιαίτερως, εμφανίσθηκαν λιγότερο ευνοϊκές στις γυναίκες και στους έγχρωμους εθελοντές (βλ. παράγραφο 5.1).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης –αλδοστερόνης (PAA): υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλυσκινικής αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας).

Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλυσκινικής δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Υπερκαλιαιμία: όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανισθεί κατά την διάρκεια της θεραπείας με Aprovel, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, εμφανής πρωτεϊνουρία που οφείλεται σε διαβητική νεφροπάθεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Συνιστάται διαρκής έλεγχος του καλίου του ορού για ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.5).

Υπογλυκαιμία: το Aprovel μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή αντιδιαβητική θεραπεία συνιστάται συστηματικός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ώστε να γίνει προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης ή των αντιδιαβητικών εφόσον και όταν κριθεί απαραίτητο (βλ. παράγραφο 4.5).

Εντερικό αγγειοοίδημα:

Έχει αναφερθεί εντερικό αγγειοοίδημα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, συμπεριλαμβανομένου του Aprovel (βλ. παράγραφο 4.8). Οι εν λόγω ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο και διάρροια. Τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Σε περίπτωση διάγνωσης εντερικού αγγειοοιδήματος, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του Aprovel και θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη παρακολούθηση μέχρι την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Λίθιο: ο συνδυασμός λιθίου με Aprovel δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Στένωση της αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια: όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συνιστάται ειδική προσοχή για τους ασθενείς που υποφέρουν από στένωση της αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας ή από αποφρακτική, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια.

Πρωτογενής αλδοστερονισμός: ασθενείς με πρωτογενή αλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιϋπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν με αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου δεν συνιστάται η χρήση του Aprovel.

Γενικά: σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.5). Όπως και με κάθε αντιϋπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της

αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο.

Όπως έχει παρατηρηθεί με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η ιβεσαρτάνη και οι άλλοι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης, είναι προφανώς λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς από ότι σε μη μαύρους ασθενείς, πιθανόν λόγω υψηλότερης επίπτωσης καταστάσεων με χαμηλή ρενίνη στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών (βλ. παράγραφο 5.1).

Κύηση: η θεραπεία με Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIRAs) δεν πρέπει να ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIRAs πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Παιδιατρικός πληθυσμός: η ιβεσαρτάνη έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με ηλικία από 6 έως 16 ετών, αλλά τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση σε παιδιά μέχρι να υπάρξουν επιπλέον δεδομένα (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

Έκδοχα:

Το Aprovel 300 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το Aprovel 300 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νάτριο. Η ποσότητα του νατρίου είναι μικρότερη του 1 mmol (23 mg) ανά δισκίο οπότε θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διουρητικά και άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες: άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες είναι δυνατόν να αυξήσουν την υποτασική δράση της ιβεσαρτάνης, ωστόσο το Aprovel έχει χορηγηθεί με ασφάλεια με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, όπως β-αποκλειστές, μακράς διάρκειας δράσεως ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και θειαζιδικού τύπου διουρητικά. Προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο όγκο και να δημιουργήσει κίνδυνο εμφάνισης υπότασης κατά την έναρξη της θεραπείας με Aprovel (βλ. παράγραφο 4.4).

Προϊόντα που περιέχουν αλίσκικρένη ή αναστολείς ΜΕΑ: τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθυμητών συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Συμπληρώματα καλίου και καλιοπροστατευτικά διουρητικά: με βάση την εμπειρία από την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, ταυτόχρονη χορήγηση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξήσεις του καλίου στον ορό και ως εκ τούτου, δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Λίθιο: αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του λιθίου στον ορό και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιβεσαρτάνη. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν υπάρχει

ανάγκη να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιβεσαρτάνης.

Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

Ρεπαγλινίδη: η ιβεσαρτάνη έχει την ικανότητα να καταστέλλει τη δράση του OATP1B1.

Κλινική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ιβεσαρτάνης 1 ώρα πριν την ρεπαγλινίδη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της C_{max} και του AUC της ρεπαγλινίδης (υπόστρωμα για OATP1B1) κατά 1,8 και 1,3 φορές αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη δεν αναφέρθηκε σχετική αλληλεπίδραση στην φαρμακοκινητική των δύο φαρμάκων μετά την συγχορήγησή τους. Επομένως μπορεί να κριθεί απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της αντιδιαβητικής θεραπείας π.χ. ρεπαγλινίδη (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρόσθετες πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις της ιβεσαρτάνης: σε κλινικές μελέτες, η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν επηρεάζεται από την υδροχλωροθειαζίδη. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερη έκταση με γλυκουρονίδωση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν η ιβεσαρτάνη συγχορηγήθηκε με βαρφαρίνη, ένα φαρμακευτικό προϊόν που μεταβολίζεται από το CYP2C9. Οι επιδράσεις των επαγωγέων του CYP2C9 όπως η ριφαμπικίνη στη φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης δεν έχουν αξιολογηθεί. Η φαρμακοκινητική της διγοξίνης δεν επηρεάστηκε από συγχορήγηση με ιβεσαρτάνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση AIIRAs δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση AIIRAs αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Παρότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τον κίνδυνο με τους Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Αγγειοτασίνης II (AIIRAs), τέτοιοι κίνδυνοι μπορεί να υπάρχουν για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με AIIRA θεωρηθεί απαραίτητη, στους ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να γίνεται αλλαγή σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η θεραπεία με AIIRAs, πρέπει να σταματά αμέσως, και εάν αρμόζει, πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση στη θεραπεία με AIIRA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης, επάγει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν υπάρξει έκθεση σε AIIRAs από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει AIPRAs πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. επίσης τις παραγράφους 4.3 και 4.4).

Θηλασμός

Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Aprovel κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Aprovel δε συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα καθιερωμένη εικόνα ασφάλειας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για το θηλασμό νεογέννητου ή πρόωρου βρέφους.

Δεν είναι γνωστό εάν η ιρβεσαρτάνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της ιρβεσαρτάνης ή των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Η ιρβεσαρτάνη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα αρουραίων που έλαβαν θεραπεία και στους απογόνους τους μέχρι τα επίπεδα δόσης που προκαλούν τα πρώτα σημάδια της γονικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες, η ιρβεσαρτάνη είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανημάτων. Όταν οδηγείτε οχήματα ή χειρίζεστε μηχανήματα, θα πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά την διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ασθενών με υπέρταση, η συνολική συχνότητα εμφανίσεως ανεπιθύμητων συμβαμάτων δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων της ιρβεσαρτάνης (56,2%) και του εικονικού φαρμάκου (56,5%). Διακοπή της θεραπείας λόγω κάποιου κλινικού ή εργαστηριακού ανεπιθύμητου συμβάματος ήταν λιγότερο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν ιρβεσαρτάνη (3,3%) από ότι στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (4,5%). Η συχνότητα εμφανίσεως ανεπιθύμητων συμβαμάτων δε συσχετίστηκε με την δόση (στο εύρος των συνιστωμένων δόσεων), το γένος, την ηλικία, τη φυλή, ή τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αναφέρθηκε ορθοστατική ζάλη και ορθοστατική υπόταση σε 0,5% των ασθενών (δηλ. όχι συχνά), ωστόσο υψηλότερο απ' ό,τι με εικονικό φάρμακο.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες 1.965 υπερτασικοί ασθενείς έλαβαν ιρβεσαρτάνη. Οι όροι που έχουν επισημανθεί με αστερίσκο (*) αναφέρονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν επιπλέον σε >2% διαβητικών υπερτασικών ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και έκδηλη λευκωματινουρία και σε ποσοστό υψηλότερο του εικονικού φαρμάκου.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$)· συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)· όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)· σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)· πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της μετά την κυκλοφορία εμπειρίας αναφέρονται παρακάτω επίσης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Μη γνωστές: αναιμία, θρομβοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές: αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτική καταπληξία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Μη γνωστές: υπερκαλιαιμία, υπογλυκαιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: ζάλη, ορθοστατική ζάλη*

Μη γνωστές: ίλιγγος, κεφαλαλγία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Μη γνωστές: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: ορθοστατική υπόταση*

Όχι συχνές: έξαψη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: βήχας

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: ναυτία/έμετος

Όχι συχνές: διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου

Σπάνιες: εντερικό αγγειοοίδημα

Μη γνωστές: δυσγευσία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: ίκτερος

Μη γνωστές: ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μη γνωστές: λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: μυοσκελετικός πόνος*

Μη γνωστές: αρθραλγία, μυαλγία (σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενη με αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα), μυϊκές κράμπες

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές: διαταραχή νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: κόπωση
Όχι συχνές: πόνος στο στήθος

Έρευνες

Πολύ συχνές: υπερκαλιαιμία* εμφανίστηκε πιο συχνά σε διαβητικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη απ' ό,τι σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 29,4% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης 300 mg και στο 22% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία εμφανίστηκε υπερκαλιαιμία ($\geq 5,5$ mEq/L) στο 46,3% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης και στο 26,3% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Συχνές: συχνά (1,7%) παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα σε ασθενείς που χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη. Καμία από τις αυξήσεις αυτές δεν συνδέθηκε με κλινικά ανιχνεύσιμα μυοσκελετικά συμβάματα. Στο 1,7% των υπερτασικών ασθενών με προχωρημένη διαβητική νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη, παρατηρήθηκε μείωση της αιμοσφαιρίνης*, που δεν ήταν κλινικά σημαντική.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή με 318 υπερτασικά παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών, παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής φάσης των 3 εβδομάδων: κεφαλαλγία (7,9%), υπόταση (2,2%), ζάλη (1,9%), βήχας (0,9%). Κατά τις 26 εβδομάδες της ανοικτής περιόδου της δοκιμής αυτής, οι πιο συχνά παρατηρηθείσες μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις ήταν αυξήσεις της κρεατινίνης (6,5%) και αυξημένες τιμές της CK στο 2% των παιδιών που συμμετείχαν.

Αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Εμπειρία σε ενήλικες που έλαβαν δόσεις έως 900 mg/ημέρα επί 8 εβδομάδες δεν έδειξε τοξικότητα. Οι πιο πιθανές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι η υπόταση και η ταχυκαρδία. Βραδυκαρδία επίσης είναι δυνατόν να εμφανισθεί σε υπερδοσολογία. Δεν υπάρχει ειδική πληροφόρηση για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας με το Aprovel. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Στα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνονται πρόκληση εμέτου ή και πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας ίσως να είναι χρήσιμος για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Το ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης-II, απλοί.
Κωδικός ATC: C09C A04.

Μηχανισμός δράσης

Η ιβρεσαρτάνη είναι ένας ισχυρός, δραστικός μετά την από του στόματος λήψη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (τύπου AT₁). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT₁, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (AT₁) οδηγεί σε αυξήσεις των επιπέδων της ρενίνης και της αγγειοτασίνης-II στο πλάσμα και μία μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα. Τα επίπεδα του καλίου στον ορό δεν επηρεάζονται σημαντικά από την ιβρεσαρτάνη μόνο στις συνιστώμενες δόσεις. Η ιβρεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-II), ένα ένζυμο που συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-II και επίσης διασπά τη βραδυκίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιβρεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση του.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Υπέρταση

Η ιβρεσαρτάνη ελαττώνει την αρτηριακή πίεση αλλάζοντας ελάχιστα τον καρδιακό ρυθμό. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι δόσοεξαρτώμενη για δόσεις μία φορά την ημέρα με τάση προς οριζοντίωση (plateau) με δόσεις μεγαλύτερες των 300 mg. Δόσεις των 150-300 mg μία φορά την ημέρα ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση σε ύπτια ή καθήμενη στάση στην κοιλιά (δηλαδή 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσεως) κατά μέσο όρο 8-13/5-8 mmHg (συστολική/διαστολική) μεγαλύτερη από αυτές που σχετίζονται με λήψη εικονικού φαρμάκου.

Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται 3-6 ώρες μετά τη χορήγηση και το αποτέλεσμα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες. Σε 24 ώρες η αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 60%-70% της αντίστοιχης μέγιστης τιμής των διαστολικών και συστολικών ανταποκρίσεων στις συνιστώμενες δόσεις. Η χορήγηση μία φορά την ημέρα 150 mg έδωσε κατώτερες και μέσες 24 ώρες ανταποκρίσεις, ανάλογες με χορήγηση δύο φορές την ημέρα με την ίδια ολική δοσολογία.

Η δράση του Aprovel στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης είναι εμφανής μέσα σε 1-2 εβδομάδες με την μέγιστη δράση να εμφανίζεται σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Η αντιυπερτασική δράση διατηρείται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Μετά την διακοπή της θεραπείας, η αρτηριακή πίεση επανέρχεται σταδιακά στην αρχική τιμή. Με την απότομη διακοπή της θεραπείας, δεν έχει παρατηρηθεί απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Οι επιδράσεις στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης της ιβρεσαρτάνης και των θειαζιδικού τύπου διουρητικών είναι αθροιστικές. Στους ασθενείς που δεν έχει ρυθμισθεί ικανοποιητικά η αρτηριακή τους πίεση και λαμβάνουν μόνο ιβρεσαρτάνη, η προσθήκη χαμηλής δόσεως υδροχλωροθειαζίδης (12,5 mg) στην ιβρεσαρτάνη μία φορά ημερησίως, έχει αποτέλεσμα περαιτέρω προσαρμοσμένη ως προς το εικονικό φάρμακο ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στην κοιλιά κατά 7-10/3-6 mmHg (συστολική/διαστολική).

Η αποτελεσματικότητα του Aprovel δεν επηρεάζεται από την ηλικία ή το φύλο. Όπως στην περίπτωση με τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, μαύροι υπερτασικοί ασθενείς έχουν αξιόλογα χαμηλότερη ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με ιβρεσαρτάνη. Όταν η ιβρεσαρτάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μία μικρή δόση υδροχλωροθειαζίδης (π.χ. 12,5 mg ημερησίως), η αντιυπερτασική ανταπόκριση στους μαύρους ασθενείς πλησιάζει εκείνη των λευκών ασθενών.

Δεν υπάρχει κλινικώς σημαντική δράση στο ουρικό οξύ του ορού ή στην απέκκριση του ουρικού οξέος στα ούρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μείωση της αρτηριακής πίεσης με 0,5 mg/kg (χαμηλές), 1,5 mg/kg (μέτριες) και 4,5 mg/kg (υψηλές) τιτλοποιημένες δόσεις στόχους της ιρβεσαρτάνης αξιολογήθηκαν σε 318 υπερτασικά ή σε κίνδυνο (διαβητικά, με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης) παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών για μια περίοδο τριών εβδομάδων. Κατά το πέρας των τριών εβδομάδων η μέση μείωση από την έναρξη της κύριας μεταβλητής αποτελεσματικότητας, η τιμή της αρτηριακής συστολικής πίεσης σε καθιστή θέση στο κατώτατο σημείο (SeSBP) ήταν 11,7 mmHg (χαμηλή δόση), 9,3 mmHg (μέτρια δόση), 13,2 mmHg (υψηλή δόση). Δεν εμφανίσθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων αυτών. Προσαρμοσμένη μέση αλλαγή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στο κατώτατο σημείο (SeDBP) ήταν όπως ακολουθεί: 3,8 mmHg (χαμηλή δόση), 3,2 mmHg (μέτρια δόση), 5,6 mmHg (υψηλή δόση). Κατά τη διάρκεια περιόδου δύο εβδομάδων, που επακολούθησε, όπου οι ασθενείς επανατυχοποιήθηκαν είτε σε δραστικό φαρμακευτικό προϊόν ή σε εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς σε εικονικό φάρμακο είχαν αύξηση κατά 2,4 και 2,0 mmHg στην SeSBP και SeDBP σε σύγκριση με +0,1 and -0,3 mmHg μεταβολές αντίστοιχα, ιδιαίτερα σε αυτούς σε όλες τις δόσεις της ιρβεσαρτάνης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Υπέρταση και διαβήτης τύπου 2 με νεφροπάθεια

Η Μελέτη Ιρβεσαρτάνη Διαβητική Νεφροπάθεια "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" δείχνει ότι η ιρβεσαρτάνη ελαττώνει την εξέλιξη της νεφροπάθειας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και εμφανή πρωτεϊνουρία. Η IDNT ήταν μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη νοσηρότητας και θνησιμότητας, που συνέκρινε το Aprovel, την αμλοδιπίνη και το εικονικό φάρμακο. Σε 1.715 υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, πρωτεϊνουρία ≥ 900 mg/ημερησίως και κρεατινίνη ορού που κυμαίνονταν από 1,0-3,0 mg/dl, εξετάσθηκαν οι δράσεις μακράς διάρκειας (μέση διάρκεια 2,6 έτη) του Aprovel στην εξέλιξη της νεφροπάθειας και στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν από 75 mg μέχρι μία δόση συντήρησης 300 mg Aprovel, από 2,5 mg μέχρι 10 mg αμλοδιπίνης, ή εικονικό φάρμακο ανάλογα με την ανοχή των ασθενών. Οι ασθενείς σε όλες τις ομάδες θεραπείας έλαβαν τυπικά μεταξύ 2 και 4 αντιυπερτασικούς παραγόντες (π.χ διουρητικά, βήτα αποκλειστές, άλφα αποκλειστές) για να επιτύχουν μία προκαθορισμένη αρτηριακή πίεση $\leq 135/85$ mmHg ή μία ελάττωση κατά 10 mmHg στη συστολική πίεση, εάν η τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 160 mmHg. Στην επιθυμητή αυτή αρτηριακή πίεση έφθασε το 60% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ενώ το ποσοστό αυτό για τις ομάδες της ιρβεσαρτάνης και της αμλοδιπίνης ήταν αντίστοιχως 76% και 78%. Η ιρβεσαρτάνη μείωσε σημαντικά το σχετικό κίνδυνο ως προς το πρωταρχικό συνδυασμένο τελικό σημείο διπλασιασμού της κρεατινίνης του ορού, νεφροπάθεια τελικού σταδίου (end-stage renal disease-ESRD) ή τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Περίπου το 33% των ασθενών στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης έφθασε το πρωταρχικό σύνθετο τελικό σημείο νεφρικής λειτουργίας, σε σύγκριση με το 39% και το 41% στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και της αμλοδιπίνης [20% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p=0,024$) και 23% σχετικός κίνδυνος μείωσης σε σύγκριση με την αμλοδιπίνη ($p=0,006$)]. Όταν οι μεμονωμένοι παράγοντες του πρωταρχικού τελικού σημείου αναλύθηκαν, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, ενώ παρατηρήθηκε μία θετική δράση στη μείωση της ESRD και μία σημαντική μείωση στο διπλασιασμό της κρεατινίνης του ορού.

Υπο-ομάδες ανάλογα με το φύλο, τη φυλή, την ηλικία, την διάρκεια του διαβήτη, την αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της θεραπείας, την κρεατινίνη ορού, το ποσοστό έκκρισης λευκωματίνης, αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στις υπο-ομάδες με γυναίκες και μαύρους ασθενείς που αντιπροσώπευαν το 32% και το 26% του ολικού πληθυσμού προς μελέτη αντίστοιχως, μία ευνοϊκή δράση στους νεφρούς δεν ήταν εμφανής, αν και τα όρια αξιοπιστίας δεν την εξαιρούν. Όσον αφορά το δευτερεύον τελικό σημείο θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων στον ολικό πληθυσμό, αν και μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε για τις γυναίκες και μία μειωμένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου εμφανίσθηκε στους άνδρες στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα στηριζόμενο στο εικονικό φάρμακο. Μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσιάσθηκε στις γυναίκες με το δοσολογικό σχήμα με ιρβεσαρτάνη σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα με αμλοδιπίνη, ενώ η

περίθαλψη στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μειώθηκε για όλο το πληθυσμό. Ωστόσο, δεν έχει διατυπωθεί σαφής εξήγηση, για τα ευρήματα αυτά στις γυναίκες.

Η μελέτη "Επιδράσεις της ιρβεσαρτάνης στην Μικρολευκωματουρία σε Υπερτασικούς Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2" (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus -IRMA 2) δείχνει ότι 300 mg ιρβεσαρτάνης καθυστερούν την εξέλιξη της εμφανούς πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με μικρολευκωματουρία. Η μελέτη IRMA 2, ήταν μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας, σε 590 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, μικρολευκωματουρία (30-300 mg/ημερησίως) και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού $\leq 1,5$ mg/dl στους άνδρες και $< 1,1$ mg/dl στις γυναίκες). Η μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις μακράς διάρκειας (2 έτη) του Aprovel στην εξέλιξη της κλινικής (εμφανούς) πρωτεϊνουρίας (ποσοστό έκκρισης λευκωματίνης στα ούρα, urinary albumin excretion rate (UAER) > 300 mg/ημερησίως και μία αύξηση στην UAER τουλάχιστον κατά 30% από την αρχική τιμή). Η προκαθορισμένη επιθυμητή τιμή αρτηριακής πίεσης ήταν $\leq 135/85$ mmHg. Συμπληρωματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες (εξαιρουμένων των αναστολέων MEA, των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και των διϋδροπυριδινικών ανταγωνιστών ασβεστίου), προστέθηκαν, όπου χρειάστηκε, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση. Αν και όμοια αρτηριακή πίεση επιτεύχθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα των 300 mg ιρβεσαρτάνης (5,2%) από ότι στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (14,9%) ή στην ομάδα των 150 mg ιρβεσαρτάνης (9,7%) πλησίασε το τελικό σημείο εμφανούς πρωτεϊνουρίας, επιδεικνύοντας μία ελάττωση κατά 70% του σχετικού κινδύνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p = 0,0004$), για την υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκε μία συνοδός βελτίωση στο ποσοστό της σπειραματικής διήθησης κατά την διάρκεια των τριών πρώτων μηνών θεραπείας. Η επιβράδυνση στην εξέλιξη της κλινικής πρωτεϊνουρίας ήταν εμφανής μετά από τρεις μήνες και συνεχίστηκε για περίοδο 2 ετών. Υποχώρηση της φυσιολογικής λευκωματουρίας (< 30 mg/ημερησίως) ήταν περισσότερο συχνή στην ομάδα των 300 mg Aprovel (34%), σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (21%).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (PAA)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ιβεσαρτάνη απορροφάται καλά. Μελέτες απολύτου βιοδιαθεσιμότητας έδωσαν τιμές περίπου 60-80%.

Κατανομή

Η σύγχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της ιβεσαρτάνης. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής είναι 53-93 λίτρα.

Βιοδιαθεσιμότητα

Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνη με ^{14}C , το 80%-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι το συζευγμένο με τη γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (περίπου 6%). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η ιβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και αναλογική με την δόση φαρμακοκινητική στο εύρος δόσεων 10-600 mg. Μία λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από τα 600 mg (δύο φορές την μέγιστη συνιστώμενη δόση) παρατηρήθηκε. Ο μηχανισμός αυτής της δράσεως είναι άγνωστος. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, επιτυγχάνονται σε 1,5-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα. Η ολική σωματική και νεφρική κάθαρση είναι 157-176 και 3-3,5 ml/min αντίστοιχα. Η ημιπερίοδος τελικής απομάκρυνσης της ιβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα σε 3 ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής με μία δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μία φορά την ημέρα, παρατηρείται περιορισμένη συσσώρευση της ιβεσαρτάνης στο αίμα (< 20%). Σε μία μελέτη, ελαφρώς υψηλότερες συγκεντρώσεις ιβεσαρτάνης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα σε υπέρτασικές γυναίκες. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ημίσεια ζωή και στην συσσώρευση της ιβεσαρτάνης. Δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της δοσολογίας σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και $C_{\max}$ για την ιβεσαρτάνη ήταν ελαφρώς μεγαλύτερες στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) από εκείνες των νέων ασθενών (18-40 ετών). Ωστόσο η τελική ημίσεια ζωή δεν επηρεάστηκε σημαντικά. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας για ηλικιωμένους.

Αποβολή

Η ιβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες του απομακρύνονται τόσο δια της χοληφόρου όσο και δια της νεφρικής οδού. Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνης με ^{14}C , περίπου το 20% της ραδιενέργειας εμφανίζεται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από το 2% της δόσης εκκρίνεται στα ούρα ως μη μεταβολισμένη ιβεσαρτάνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ιβεσαρτάνης αξιολογήθηκε σε 23 υπέρτασικά παιδιά μετά από χορήγηση εφάπαξ ή πολλαπλών ημερήσιων δόσεων ιβεσαρτάνης (2 mg/kg) μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση 150 mg για τέσσερις εβδομάδες. Από τα 23 αυτά παιδιά τα 21 ήταν αξιολογήσιμα ως προς τη δυνατότητα σύγκρισης φαρμακοκινητικής με ενήλικες (δώδεκα παιδιά άνω των 12 ετών, εννέα παιδιά μεταξύ 6 και 12 ετών). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η $C_{\max}$, η AUC και η ταχύτητα κάθαρσης ήταν συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν 150 mg

ιρβεσαρτάνης ημερησίως. Μια περιορισμένη συσσώρευση ιρβεσαρτάνης (18%) στο πλάσμα παρατηρήθηκε μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία μια φορά την ημέρα.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας κίρρωση του ήπατος, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιρβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν ενδείξεις παθολογικής συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας σε όργανα στόχους σε κλινικά σχετικές δόσεις. Σε μη-κλινικές μελέτες ασφαλείας, υψηλές δόσεις ιρβεσαρτάνης (≥ 250 mg/kg/ημερησίως σε αρουραίους και ≥ 100 mg/kg/ημερησίως σε πιθήκους macacus) είχαν σαν αποτέλεσμα μία ελάττωση των παραμέτρων των εμμόρφων στοιχείων του αίματος, (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Σε πολύ υψηλές δόσεις (≥ 500 mg/kg/ημερησίως) προκλήθηκαν από την ιρβεσαρτάνη σε αρουραίους και σε πιθήκους macacus εκφυλιστικές αλλαγές στους νεφρούς (όπως διάμεση νεφρίτιδα, σωληνιακή διάταση, βασεόφιλα σωληνάρια, αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης στο πλάσμα) και θεωρούνται δευτερογενείς των υποτασικών αποτελεσμάτων του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Επιπλέον, η ιρβεσαρτάνη προκάλεσε υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων (στους αρουραίους σε ≥ 90 mg/kg/ημερησίως και στους πιθήκους macacus σε ≥ 10 mg/kg/ημερησίως). Όλες αυτές οι αλλαγές θεωρήθηκαν ότι προκαλούνται από την φαρμακολογική δράση της ιρβεσαρτάνης. Για θεραπευτικές δόσεις irbesartan στους ανθρώπους, η υπερπλασία/υπερτροφία των παρασπειραματικών νεφρικών κυττάρων δεν φαίνεται να έχει κάποια σχέση.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για μεταλλαξιογόνο δράση, για αύξηση της διαιρετότητας ή για καρκινογένεση.

Η γονιμότητα και η αναπαραγωγική ικανότητα δεν επηρεάστηκαν σε μελέτες αρσενικών και θηλυκών αρουραίων ακόμα και σε από του στόματος δόσεις ιρβεσαρτάνης που προκαλούν ορισμένες γονικές τοξικότητες (από 50 έως 650 mg/kg/ημέρα), συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας στην υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιπτώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων των ωοθηκών, των εμφυτευμάτων ή των ζωντανών εμβρύων. Η ιρβεσαρτάνη δεν επηρεάζει την επιβίωση, την ανάπτυξη ή την αναπαραγωγή απογόνων. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η ραδιοσημασμένη ιρβεσαρτάνη ανιχνεύεται σε έμβρυα αρουραίων και κουνελιών. Η ιρβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν.

Μελέτες σε πειραματόζωα με το irbesartan έδειξαν παροδικές τοξικές δράσεις (αυξημένο σχηματισμό κοιλοτήτων στη νεφρική πύελο, ύδρωπα του ουρητήρα ή υποδόρια οίδημα) σε έμβρυα αρουραίων που υποχώρησαν μετά την γέννηση. Σε κουνέλια παρουσιάστηκε αποβολή ή πρόωμη απορρόφηση σε δόσεις που προκαλούν σημαντική τοξικότητα στη μητέρα, συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου. Δεν παρουσιάστηκαν τερατογόνες δράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου:
Λακτόζη μονοϋδρική

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη
Υπρομελλόζη
Διοξείδιο του πυριτίου
Στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη:
Λακτόζη μονοϋδρική
Υπρομελλόζη
Διοξείδιο του τιτανίου
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3000
Κηρός καρναούβης.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 56 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης PVC/PVDC/Αλουμινίου.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

EU/1/97/046/036
EU/1/97/046/039

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Αυγούστου 1997
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Αυγούστου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

SANOFI-AVENTIS, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Ισπανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUR)**
Οι απαιτήσεις για την κατάθεση εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs) για το εν λόγω προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 75 mg δισκία
irbesartan

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει: ιρβεσαρτάνη 75 mg

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: επίσης περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία
28 δισκία
56 δισκία
56 x 1 δισκία
98 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/046/010 - 14 δισκία
EU/1/97/046/001 - 28 δισκία
EU/1/97/046/002 - 56 δισκία
EU/1/97/046/013 - 56 x 1 δισκία
EU/1/97/046/003 - 98 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Aprovel 75 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 75 mg δισκία
ιρβεσαρτάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

14 - 28 - 56 - 98 δισκία:

Δευ

Τρι

Τετ

Πεμ

Παρ

Σαβ

Κυρ

56 x 1 δισκία:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 150 mg δισκία
irbesartan

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει: ιρβεσαρτάνη 150 mg

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: επίσης περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία
28 δισκία
56 δισκία
56 x 1 δισκία
98 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/046/011 - 14 δισκία
EU/1/97/046/004 - 28 δισκία
EU/1/97/046/005 - 56 δισκία
EU/1/97/046/014 - 56 x 1 δισκία
EU/1/97/046/006 - 98 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Aprovel 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 150 mg δισκία
ιρβεσαρτάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

14 - 28 - 56 - 98 δισκία:

Δευ

Τρι

Τετ

Πεμ

Παρ

Σαβ

Κυρ

56 x 1 δισκία:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 300 mg δισκία
irbesartan

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει: ιρβεσαρτάνη 300 mg

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: επίσης περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία
28 δισκία
56 δισκία
56 x 1 δισκία
98 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/046/012 - 14 δισκία
EU/1/97/046/007 - 28 δισκία
EU/1/97/046/008 - 56 δισκία
EU/1/97/046/015 - 56 x 1 δισκία
EU/1/97/046/009 - 98 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Aprovel 300 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 300 mg δισκία
ιρβεσαρτάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

14 - 28 - 56 - 98 δισκία:

Δευ

Τρι

Τετ

Πεμ

Παρ

Σαβ

Κυρ

56 x 1 δισκία:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
irbesartan

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει: ιρβεσαρτάνη 75 mg

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: επίσης περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

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

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/046/016 - 14 δισκία
EU/1/97/046/017 - 28 δισκία
EU/1/97/046/034 - 30 δισκία
EU/1/97/046/018 - 56 δισκία
EU/1/97/046/019 - 56 x 1 δισκία
EU/1/97/046/031 - 84 δισκία
EU/1/97/046/037 - 90 δισκία
EU/1/97/046/020 - 98 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Aprovel 75 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 75 mg δισκία
ιρβεσαρτάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 δισκία:

Δευ

Τρι

Τετ

Πεμ

Παρ

Σαβ

Κυρ

30 - 56 x 1 - 90 δισκία:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
irbesartan

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει: ιρβεσαρτάνη 150 mg

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: επίσης περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

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

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/97/046/021 - 14 δισκία
EU/1/97/046/022 - 28 δισκία
EU/1/97/046/035 - 30 δισκία
EU/1/97/046/023 - 56 δισκία
EU/1/97/046/024 - 56 x 1 δισκία
EU/1/97/046/032 - 84 δισκία
EU/1/97/046/038 - 90 δισκία
EU/1/97/046/025 - 98 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Aprovel 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 150 mg δισκία
ιρβεσαρτάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 δισκία:

Δευ
Τρι
Τετ
Πεμ
Παρ
Σαβ
Κυρ

30 - 56 x 1 - 90 δισκία:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
irbesartan

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει: ιρβεσαρτάνη 300 mg

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: επίσης περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

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

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Aprovel 300 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 300 mg δισκία
ιρβεσαρτάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 δισκία:

Δευ
Τρι
Τετ
Πεμ
Παρ
Σαβ
Κυρ

30 - 56 x 1 - 90 δισκία:

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη
Aprovel 75 mg δισκία
ιρβεσαρτάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο , διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Aprovel και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Aprovel
3. Πώς να πάρετε το Aprovel
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Aprovel
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Aprovel και ποια είναι η χρήση του

Το Aprovel ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Η αγγειοτασίνη-II είναι μια ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας συστολή. Αυτό καταλήγει σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Το Aprovel εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης-II σε αυτούς τους υποδοχείς κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί. Το Aprovel επιβραδύνει την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2.

Το Aprovel χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς

- για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (*ιδιοπαθούς υπέρτασης*)
- για την προστασία των νεφρών σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση, διαβήτη τύπου 2 και εργαστηριακά επιβεβαιωμένη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ APROVEL Μην πάρετε το Aprovel

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην ιρβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση που είσθε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Aprovel στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- **εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία** και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλίσκιρηνη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Aprovel και εφόσον σας αφορά οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**

- σε περίπτωση που λάβετε το Aprovel για **διαβητική νεφροπάθεια**. Σε αυτή την περίπτωση ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές αναλύσεις αίματος, ιδιαίτερα για τη μέτρηση των επιπέδων καλίου στο αίμα σε περίπτωση κακής λειτουργίας των νεφρών
- σε περίπτωση που αναπτύξετε **χαμηλά επίπεδα σακχάρου** στο αίμα (στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται εφίδρωση, αδυναμία, αίσθημα πείνας, ζαλάδα, τρέμουλο, πονοκέφαλος, ερυθρότητα ή ωχρότητα, μούδιασμα, ταχυπαλμία), ειδικά εάν ακολουθείτε θεραπεία για τον διαβήτη.
- σε περίπτωση που **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργική) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
 - αλiskιρένη.

Ο ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο ή διάρροια μετά τη λήψη του Aprovel. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει σχετικά με την περαιτέρω θεραπεία. Μην σταματήσετε να παίρνετε το Aprovel από μόνοι σας.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Aprovel».

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Aprovel δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους γιατί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του δεν έχουν ακόμα πλήρως τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και Aprovel

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις: .

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλiskιρένη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Aprovel» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μπορεί να χρειασθείτε αιματολογικούς ελέγχους εφόσον λαμβάνετε:

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα (όπως ορισμένα διουρητικά)
- φάρμακα που περιέχουν λίθιο
- ρεπαγλινίδη (φαρμακευτική αγωγή για μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα)

Όταν λαμβάνετε ορισμένα αναλγητικά που ονομάζονται μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η δράση της ιβεσαρτάνης μπορεί να είναι μειωμένη.

Το Aprovel με τροφές και ποτά

Το Aprovel μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλεύσει να σταματήσετε να παίρνετε το Aprovel πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είσθε έγκυος και θα σας συμβουλεύσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Aprovel. Το Aprovel δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Aprovel δε συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Aprovel είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, μιλήστε στο γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα.

Το Aprovel περιέχει λακτόζη. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Aprovel περιέχει νάτριο. Η ποσότητα του νατρίου είναι μικρότερη του 1 mmol (23 mg) ανά δισκίο οπότε θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Aprovel

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Τρόπος χορήγησης

Το Aprovel προορίζεται για **από του στόματος χρήση**. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να λαμβάνετε το Aprovel με ή χωρίς τροφή. Θα πρέπει να προσπαθείτε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Aprovel μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

■ Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση

Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg μια φορά την ημέρα (δύο δισκία ημερησίως). Η δόση μπορεί αργότερα να αυξηθεί στα 300 mg μια φορά την ημέρα (τέσσερα δισκία ημερησίως), ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

■ Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο

Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2, η επιθυμητή δόση συντήρησης είναι 300 mg (τέσσερα δισκία ημερησίως) μια φορά την ημέρα για τη θεραπεία της συνοδού νεφροπάθειας.

Ο γιατρός μπορεί να συστήσει μικρότερη δόση, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας, σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς σε **αιμοκάθαρση**, ή σε ασθενείς με **ηλικία μεγαλύτερη των 75 χρόνων**.

Το μέγιστο αποτέλεσμα της μείωσης της πίεσης πρέπει να επιτευχθεί σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Το Aprovel δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Aprovel από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Aprovel:

Εάν κατά λάθος παραλείψετε μια ημερήσια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες από αυτές τις ενέργειες πιθανόν να είναι σοβαρές και πιθανόν να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Όπως και με παρόμοια φάρμακα, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ιβεσαρτάνη σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων στο δέρμα (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς και τοπικό οίδημα του προσώπου, των χειλέων και/ή της γλώσσας. Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, **σταματήστε να λαμβάνετε Aprovel και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες για ασθενείς που έλαβαν Aprovel ήταν:

- Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα): εάν πάσχετε από υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένο επίπεδο καλίου.
- Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα) : ζάλη, αίσθηση ασθένειας/εμετός, κόπωση και αιματολογικές εξετάσεις που μπορεί να εμφανίσουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που μετράει τη μυϊκή και καρδιακή λειτουργία (ένζυμο κινάσης της κρεατίνης). Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, έχουν αναφερθεί επίσης ζάλη κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, χαμηλή αρτηριακή πίεση κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς και μειωμένα επίπεδα μιας πρωτεΐνης στα ερυθροκύτταρα (αιμοσφαιρίνη).
- Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα): καρδιακός ρυθμός αυξημένος, έξαψη, βήχας, διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου, σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής απόδοσης), πόνος στο στήθος.
- Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα): εντερικό αγγειοοίδημα: οίδημα του εντέρου με συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος και διάρροια.

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του Aprovel. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: αίσθηση περιστροφής,

κεφαλαλγία, διαταραχές γεύσης, εμβοές, μυϊκές κράμπες, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς, μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία – τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, κεφαλαλγία, δύσπνοια κατά την άσκηση, ζάλη και ωχρή όψη), μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, φλεγμονή μικρών αιμοφόρων αγγείων που επηρεάζουν κυρίως το δέρμα (μια κατάσταση γνωστή ως λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα), σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική καταπληξία) και χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Όχι συχνές περιπτώσεις ικτέρου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Aprovel

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Aprovel

- Η δραστική ουσία είναι η ιρβεσαρτάνη. Κάθε δισκίο Aprovel 75 mg περιέχει 75 mg ιρβεσαρτάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο, κolloειδές ένυδρο οξείδιο του πυριτίου, προξελατοποιημένο άμυλο αραβοσίτου και πολοξαμερές 188. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 2 «Το Aprovel περιέχει λακτόζη».

Εμφάνιση του Aprovel και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία Aprovel των 75 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, αμφίκυρτα και ωοειδή δισκία με μια καρδιά που απεικονίζεται στη μια πλευρά και τον αριθμό 2771 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία Aprovel των 75 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 14, 28, 56 ή 98 δισκίων. Επίσης διατίθεται σε συσκευασία 56 κυψελών x 1 δισκίο μιας δόσης, για νοσοκομειακή χρήση.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Αδειας Κυκλοφορίας:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly

Γαλλία

Παρασκευαστές

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Γαλλία

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166

F-37071 Tours Cedex 2 - Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l..

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o..
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6616 47 50

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o..
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom(Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>
<{μήνας EEEE}>.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του
Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη
Aprovel 150 mg δισκία
ιρβεσαρτάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Aprovel και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Aprovel
3. Πώς να πάρετε το Aprovel
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Aprovel
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Aprovel και ποια είναι η χρήση του

Το Aprovel ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Η αγγειοτασίνη-II είναι μια ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας συστολή. Αυτό καταλήγει σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Το Aprovel εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης-II σε αυτούς τους υποδοχείς κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί. Το Aprovel επιβραδύνει την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2.

Το Aprovel χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς

- για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (*ιδιοπαθούς υπέρτασης*)
- για την προστασία των νεφρών σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση, διαβήτη τύπου 2 και εργαστηριακά επιβεβαιωμένη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Aprovel

Μην πάρετε το Aprovel

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην ιρβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που είσθε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Aprovel στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- **εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία** και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλίσκιρην

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Aprovel και εφόσον σας αφορά οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**

- σε περίπτωση που λάβετε το Aprovel για **διαβητική νεφροπάθεια**. Σε αυτή την περίπτωση ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές αναλύσεις αίματος, ιδιαίτερα για τη μέτρηση των επιπέδων καλίου στο αίμα σε περίπτωση κακής λειτουργίας των νεφρών.
- σε περίπτωση που αναπτύξετε **χαμηλά επίπεδα σακχάρου** στο αίμα (στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται εφίδρωση, αδυναμία, αίσθημα πείνας, ζαλάδα, τρέμουλο, πονοκέφαλος, ερυθρότητα ή ωχρότητα, μούδιασμα, ταχυπαλμία), ειδικά εάν ακολουθείτε θεραπεία για τον διαβήτη.
- σε περίπτωση που **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργική) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
 - αλισκιρένη

Ο ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο ή διάρροια μετά τη λήψη του Aprovel. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει σχετικά με την περαιτέρω θεραπεία. Μην σταματήσετε να παίρνετε το Aprovel από μόνοι σας.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο « Μην πάρετε το Aprovel».

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Aprovel δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους γιατί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του δεν έχουν ακόμα πλήρως τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και Aprovel

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλισκιρένη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Aprovel» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μπορεί να χρειασθείτε αιματολογικούς ελέγχους εφόσον λαμβάνετε:

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα (όπως ορισμένα διουρητικά)
- φάρμακα που περιέχουν λίθιο
- ρεπαγλινίδη (φαρμακευτική αγωγή για μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα)

Όταν λαμβάνετε ορισμένα αναλγητικά που ονομάζονται μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η δράση της ιβεσαρτάνης μπορεί να είναι μειωμένη.

Το Aprovel με τροφές και ποτά

Το Aprovel μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλεύσει να σταματήσετε να παίρνετε το Aprovel πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είσθε έγκυος και θα σας συμβουλεύσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Aprovel. Το Aprovel δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Aprovel δε συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Aprovel είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, μιλήστε στο γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα.

Το Aprovel περιέχει λακτόζη. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Aprovel περιέχει νάτριο. Η ποσότητα του νατρίου είναι μικρότερη του 1 mmol (23 mg) ανά δισκίο οπότε θεωρείται «ελεύθερο νατρίου»

3. Πώς να πάρετε το Aprovel

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Τρόπος χορήγησης

Το Aprovel προορίζεται για **από του στόματος χρήση**. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να λαμβάνετε το Aprovel με ή χωρίς τροφή. Θα πρέπει να προσπαθείτε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Aprovel μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

■ Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση

Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg μια φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί αργότερα να αυξηθεί στα 300 mg μια φορά την ημέρα (δύο δισκία ημερησίως), ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

■ Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο

Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2, η επιθυμητή δόση συντήρησης είναι 300 mg (δύο δισκία ημερησίως) μια φορά την ημέρα για τη θεραπεία της συνοδού νεφροπάθειας.

Ο γιατρός μπορεί να συστήσει μικρότερη δόση, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας, σε ορισμένους περιπτώσεις ασθενών, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς σε **αιμοκάθαρση**, ή σε ασθενείς με **ηλικία μεγαλύτερη των 75 χρόνων**.

Το μέγιστο αποτέλεσμα της μείωσης της πίεσης πρέπει να επιτευχθεί σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Το Aprovel δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Aprovel από την κανονική:

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Aprovel:

Εάν κατά λάθος παραλείψετε μια ημερήσια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες από αυτές τις ενέργειες πιθανόν να είναι σοβαρές και πιθανόν να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Όπως και με παρόμοια φάρμακα, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ιβεσαρτάνη σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων στο δέρμα (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς και τοπικό οίδημα του προσώπου, των χειλέων και/ή της γλώσσας. Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, **σταματήστε να λαμβάνετε Aprovel και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες για ασθενείς που έλαβαν Aprovel ήταν:

- Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα): εάν πάσχετε από υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένο επίπεδο καλίου.
- Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα): ζάλη, αίσθηση ασθένειας/εμετός, κόπωση και αιματολογικές εξετάσεις που μπορεί να εμφανίσουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που μετράει τη μυϊκή και καρδιακή λειτουργία (ένζυμο κινάσης της κρεατίνης). Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, έχουν αναφερθεί επίσης ζάλη κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, χαμηλή αρτηριακή πίεση κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς και μειωμένα επίπεδα μιας πρωτεΐνης στα ερυθροκύτταρα (αιμοσφαιρίνη).
- Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα): καρδιακός ρυθμός αυξημένος, έξαψη, βήχας, διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου, σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής απόδοσης), πόνος στο στήθος.
- Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα): εντερικό αγγειοοίδημα: οίδημα του εντέρου με συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος και διάρροια.

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του Aprovel. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: αίσθηση περιστροφής, κεφαλαλγία, διαταραχές γεύσης, εμβοές, μυϊκές κράμπες, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς,

μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία – τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, κεφαλαλγία, δύσπνοια κατά την άσκηση, ζάλη και ωχρή όψη), μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, φλεγμονή μικρών αιμοφόρων αγγείων που επηρεάζουν κυρίως το δέρμα (μια κατάσταση γνωστή ως λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα), σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική καταπληξία) και χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Όχι συχνές περιπτώσεις ικτέρου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Aprovel

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Aprovel

- Η δραστική ουσία είναι η ιρβεσαρτάνη. Κάθε δισκίο Aprovel 150 mg περιέχει 150 mg ιρβεσαρτάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο, κolloειδές ένυδρο οξείδιο του πυριτίου, προζελατοποιημένο άμυλο αραβοσίτου και πολοξαμερές 188. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 2 «Το Aprovel περιέχει λακτόζη».

Εμφάνιση του Aprovel και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία Aprovel των 150 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, αμφίκυρτα και ωοειδή δισκία με μια καρδιά που απεικονίζεται στη μια πλευρά και τον αριθμό 2772 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία Aprovel των 150 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 14, 28, 56 ή 98 δισκίων. Επίσης διατίθεται σε συσκευασία 56 κυψελών x 1 δισκίο μιας δόσης, για νοσοκομειακή χρήση.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

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

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6616 47 50

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>
<{μήνας EEEE}>.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του
Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη
Aprovel 300 mg δισκία
ιρβεσαρτάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Aprovel και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Aprovel
3. Πώς να πάρετε το Aprovel
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Aprovel
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Aprovel και ποια είναι η χρήση του

Το Aprovel ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Η αγγειοτασίνη-II είναι μια ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας συστολή. Αυτό καταλήγει σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Το Aprovel εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης-II σε αυτούς τους υποδοχείς κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί. Το Aprovel επιβραδύνει την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2.

Το Aprovel χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς

- για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (*ιδιοπαθούς υπέρτασης*)
- για την προστασία των νεφρών σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση, διαβήτη τύπου 2 και εργαστηριακά επιβεβαιωμένη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Aprovel

Μην πάρετε το Aprovel

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην ιρβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση που είσθε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Aprovel στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- **εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία** και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλίσκιρηνη

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Aprovel και εφόσον σας αφορά οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**

- σε περίπτωση που λάβετε το Aprovel για **διαβητική νεφροπάθεια**. Σε αυτή την περίπτωση ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές αναλύσεις αίματος, ιδιαίτερα για τη μέτρηση των επιπέδων καλίου στο αίμα σε περίπτωση κακής λειτουργίας των νεφρών.
- σε περίπτωση που αναπτύξετε **χαμηλά επίπεδα σακχάρου** στο αίμα (στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται εφίδρωση, αδυναμία, αίσθημα πείνας, ζαλάδα, τρέμουλο, πονοκέφαλος, ερυθρότητα ή ωχρότητα, μούδιασμα, ταχυπαλμία), ειδικά εάν ακολουθείτε θεραπεία για τον διαβήτη.
- σε περίπτωση που **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργική) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
 - αλισκιρένη

Ο ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο ή διάρροια μετά τη λήψη του Aprovel. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει σχετικά με την περαιτέρω θεραπεία. Μην σταματήσετε να παίρνετε το Aprovel από μόνοι σας.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο « Μην πάρετε το Aprovel».

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Aprovel δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους γιατί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του δεν έχουν ακόμα πλήρως τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και Aprovel

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:.

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλισκιρένη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Aprovel» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μπορεί να χρειασθείτε αιματολογικούς ελέγχους εφόσον λαμβάνετε:

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα (όπως ορισμένα διουρητικά)
- φάρμακα που περιέχουν λίθιο
- ρεταγλινίδη (φαρμακευτική αγωγή για μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα)

Όταν λαμβάνετε ορισμένα αναλγητικά που ονομάζονται μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η δράση της ιβεσαρτάνης μπορεί να είναι μειωμένη.

Το Aprovel με τροφές και ποτά

Το Aprovel μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλευσει να σταματήσετε να παίρνετε το Aprovel πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είσθε έγκυος και θα σας συμβουλευσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Aprovel. Το Aprovel δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Aprovel δε συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Aprovel είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, μιλήστε στο γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα.

Το Aprovel περιέχει λακτόζη. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Aprovel περιέχει νάτριο. Η ποσότητα του νατρίου είναι μικρότερη του 1 mmol (23 mg) ανά δισκίο οπότε θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Aprovel

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Τρόπος χορήγησης

Το Aprovel προορίζεται για **από του στόματος χρήση**. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να λαμβάνετε το Aprovel με ή χωρίς τροφή. Θα πρέπει να προσπαθείτε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Aprovel μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

■ Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση

Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg μια φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί αργότερα να αυξηθεί στα 300 mg μια φορά την ημέρα, ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

■ Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο

Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2, η επιθυμητή δόση συντήρησης είναι 300 mg μια φορά την ημέρα για τη θεραπεία της συνοδού νεφροπάθειας.

Ο γιατρός μπορεί να συστήσει μικρότερη δόση, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας, σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς σε **αιμοκάθαρση**, ή σε ασθενείς με **ηλικία μεγαλύτερη των 75 χρόνων**.

Το μέγιστο αποτέλεσμα της μείωσης της πίεσης πρέπει να επιτευχθεί σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Το Aprovel δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Aprovel από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Aprovel:

Εάν κατά λάθος παραλείψετε μια ημερήσια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες από αυτές τις ενέργειες πιθανόν να είναι σοβαρές και πιθανόν να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Όπως και με παρόμοια φάρμακα, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ιβεσαρτάνη σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων στο δέρμα (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς και τοπικό οίδημα του προσώπου, των χειλέων και/ή της γλώσσας. Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, **σταματήστε να λαμβάνετε Aprovel και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

Συχνές: τουλάχιστον μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες για ασθενείς που έλαβαν Aprovel ήταν:

- Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα): εάν πάσχετε από υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένο επίπεδο καλίου.
- Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα): ζάλη, αίσθηση ασθένειας/εμετός, κόπωση και αιματολογικές εξετάσεις που μπορεί να εμφανίσουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που μετράει τη μυϊκή και καρδιακή λειτουργία (ένζυμο κινάσης της κρεατίνης). Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, έχουν αναφερθεί επίσης ζάλη κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, χαμηλή αρτηριακή πίεση κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς και μειωμένα επίπεδα μιας πρωτεΐνης στα ερυθροκύτταρα (αιμοσφαιρίνη).
- Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα): καρδιακός ρυθμός αυξημένος, έξαψη, βήχας, διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου, σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής απόδοσης), πόνος στο στήθος.
- Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα): εντερικό αγγειοοίδημα: οίδημα του εντέρου με συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος και διάρροια.

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του Aprovel. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: αίσθηση περιστροφής, κεφαλαλγία, διαταραχές γεύσης, εμβοές, μυϊκές κράμπες, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς,

μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία – τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, κεφαλαλγία, δύσπνοια κατά την άσκηση, ζάλη και ωχρή όψη), μειωμένος αριθμός αιμποπεταλίων, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, φλεγμονή μικρών αιμοφόρων αγγείων που επηρεάζουν κυρίως το δέρμα (μια κατάσταση γνωστή ως λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα), σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική καταπληξία) και χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Όχι συχνές περιπτώσεις ικτέρου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Aprovel

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Aprovel

- Η δραστική ουσία είναι η ιρβεσαρτάνη. Κάθε δισκίο Aprovel 300 mg περιέχει 300 mg ιρβεσαρτάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο, κολλοειδές ένυδρο οξείδιο του πυριτίου, προζελατοποιημένο άμυλο αραβοσίτου και πολοξαμερές 188. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 2 «Το Aprovel περιέχει λακτόζη».

Εμφάνιση του Aprovel και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία Aprovel των 300 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, αμφίκυρτα και ωοειδή δισκία με μια καρδιά που απεικονίζεται στη μια πλευρά και τον αριθμό 2773 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία Aprovel των 300 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 14, 28, 56 ή 98 δισκίων. Επίσης διατίθεται σε συσκευασία 56 κυψελών x 1 δισκίο μιας δόσης, για νοσοκομειακή χρήση.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

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

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6616 47 50

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o..
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom(Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις<{MM/EEEE}>
<{μήνας EEEE}>.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού
Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη
Aprovel 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ιρβεσαρτάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών :

1. Τι είναι το Aprovel και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Aprovel
3. Πώς να πάρετε το Aprovel
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Aprovel
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Aprovel και ποια είναι η χρήση του

Το Aprovel ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Η αγγειοτασίνη-II είναι μια ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας συστολή. Αυτό καταλήγει σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Το Aprovel εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης-II σε αυτούς τους υποδοχείς κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί. Το Aprovel επιβραδύνει την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2.

Το Aprovel χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς

- για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (*ιδιοπαθούς υπέρτασης*)
- για την προστασία των νεφρών σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση, διαβήτη τύπου 2 και εργαστηριακά επιβεβαιωμένη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Aprovel

Μην πάρετε το Aprovel

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην ιρβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που είσθε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Aprovel στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- **εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία** και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλίσκιρηνη

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Aprovel και εφόσον σας αφορά οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**

- σε περίπτωση που λάβετε το Aprovel για **διαβητική νεφροπάθεια**. Σε αυτή την περίπτωση ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές αναλύσεις αίματος, ιδιαίτερα για τη μέτρηση των επιπέδων καλίου στο αίμα σε περίπτωση κακής λειτουργίας των νεφρών
- σε περίπτωση που αναπτύξετε **χαμηλά επίπεδα σακχάρου** στο αίμα (στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται εφίδρωση, αδυναμία, αίσθημα πείνας, ζαλάδα, τρέμουλο, πονοκέφαλος, ερυθρότητα ή ωχρότητα, μούδιασμα, ταχυπαλμία), ειδικά εάν ακολουθείτε θεραπεία για τον διαβήτη.
- σε περίπτωση που **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργική) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης :
 - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
 - αλυσκικρένη

Ο ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο ή διάρροια μετά τη λήψη του Aprovel. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει σχετικά με την περαιτέρω θεραπεία. Μην σταματήσετε να παίρνετε το Aprovel από μόνοι σας.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Aprovel».

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Aprovel δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους γιατί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του δεν έχουν ακόμα πλήρως τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και Aprovel

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να παίρνετε άλλα φάρμακα.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλυσκικρένη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Aprovel» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μπορεί να χρειασθείτε αιματολογικούς ελέγχους εφόσον λαμβάνετε:

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα (όπως ορισμένα διουρητικά)
- φάρμακα που περιέχουν λίθιο
- ρεπαγλινίδη (φαρμακευτική αγωγή για μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα)

Όταν λαμβάνετε ορισμένα αναλγητικά που ονομάζονται μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η δράση της ιβεσαρτάνης μπορεί να είναι μειωμένη.

Το Aprovel με τροφές και ποτά

Το Aprovel μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλευσει να σταματήσετε να παίρνετε το Aprovel πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είσθε έγκυος και θα σας συμβουλευσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Aprovel. Το Aprovel δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Aprovel δε συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Aprovel είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, μιλήστε στο γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα.

Το Aprovel περιέχει λακτόζη. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Aprovel περιέχει νάτριο. Η ποσότητα του νατρίου είναι μικρότερη του 1 mmol (23 mg) ανά δισκίο οπότε θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Aprovel

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Τρόπος χορήγησης

Το Aprovel προορίζεται για **από του στόματος χρήση**. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να λαμβάνετε το Aprovel με ή χωρίς τροφή. Πρέπει να προσπαθείτε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Aprovel μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

■ Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση

Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg μια φορά την ημέρα (δύο δισκία ημερησίως). Η δόση μπορεί αργότερα να αυξηθεί στα 300 mg (τέσσερα δισκία ημερησίως) μια φορά την ημέρα, ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

■ Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο

Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2, η επιθυμητή δόση συντήρησης είναι 300 mg (τέσσερα δισκία ημερησίως) μια φορά την ημέρα για τη θεραπεία της συνοδού νεφροπάθειας.

Ο γιατρός μπορεί να συστήσει μικρότερη δόση, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας, σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς σε **αιμοκάθαρση**, ή σε ασθενείς με **ηλικία μεγαλύτερη των 75 χρόνων**.

Το μέγιστο αποτέλεσμα της μείωσης της πίεσης πρέπει να επιτευχθεί σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Το Aprovel δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Aprovel από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Aprovel

Εάν κατά λάθος παραλείψετε μια ημερήσια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες από αυτές τις ενέργειες πιθανόν να είναι σοβαρές και πιθανόν να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Όπως και με παρόμοια φάρμακα, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ιβεσαρτάνη σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων στο δέρμα (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς και τοπικό οίδημα του προσώπου, των χειλέων και/ή της γλώσσας. Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, **σταματήστε να λαμβάνετε Aprovel και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες για ασθενείς που έλαβαν Aprovel ήταν:

- Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα): εάν πάσχετε από υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένο επίπεδο καλίου.
- Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα): ζάλη, αίσθηση ασθένειας/εμετός, κόπωση και αιματολογικές εξετάσεις που μπορεί να εμφανίσουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που μετράει τη μυϊκή και καρδιακή λειτουργία (ένζυμο κινάσης της κρεατίνης). Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, έχουν αναφερθεί επίσης ζάλη κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, χαμηλή αρτηριακή πίεση κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, πόνος στις αρθρώσεις και τους μυς και μειωμένα επίπεδα μιας πρωτεΐνης στα ερυθροκύτταρα (αιμοσφαιρίνη).
- Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα): καρδιακός ρυθμός αυξημένος, έξαψη, βήχας, διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου, σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής απόδοσης), πόνος στο στήθος.
- Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα): εντερικό αγγειοοίδημα: οίδημα του εντέρου με συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος και διάρροια.

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του Aprovel. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: αίσθηση περιστροφής,

κεφαλαλγία, διαταραχές γεύσης, εμβοές, μυϊκές κράμπες, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς, μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία – τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, κεφαλαλγία, δύσπνοια κατά την άσκηση, ζάλη και ωχρή όψη), μειωμένος αριθμός αιμποπεταλίων, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, φλεγμονή μικρών αιμοφόρων αγγείων που επηρεάζουν κυρίως το δέρμα (μια κατάσταση γνωστή ως λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα), σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική καταπληξία) και χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Όχι συχνές περιπτώσεις ικτέρου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Aprovel

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Aprovel

- Η δραστική ουσία είναι η ιρβεσαρτάνη. Κάθε δισκίο Aprovel 75 mg περιέχει 75 mg ιρβεσαρτάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, υπομελλόζη, διοξείδιο του πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 3000, κηρός καρναούβης. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 2 «Το Aprovel περιέχει λακτόζη».

Εμφάνιση του Aprovel και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Aprovel των 75 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, αμφίκυρτα και ωοειδή δισκία με μια καρδιά που απεικονίζεται στη μια πλευρά και τον αριθμό 2871 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Aprovel των 75 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 14, 28, 30, 56, 84, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Επίσης διατίθεται σε συσκευασία 56 κυψελών x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μιας δόσης, για νοσοκομειακή χρήση.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας:

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

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

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6616 47 50

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom(Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις<{MM/EEEE}>
<{μήνας EEEE}>.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του
Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη
Aprovel 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ιρβεσαρτάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Aprovel και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Aprovel
3. Πώς να πάρετε το Aprovel
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Aprovel
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Aprovel και ποια είναι η χρήση του

Το Aprovel ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Η αγγειοτασίνη-II είναι μια ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας συστολή. Αυτό καταλήγει σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Το Aprovel εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης-II σε αυτούς τους υποδοχείς κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί. Το Aprovel επιβραδύνει την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2.

Το Aprovel χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς

- για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (*ιδιοπαθούς υπέρτασης*)
- για την προστασία των νεφρών σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση, διαβήτη τύπου 2 και εργαστηριακά επιβεβαιωμένη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Aprovel

Μην πάρετε το Aprovel

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην ιρβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση που είσθε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Aprovel στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- **εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία** και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλίσκικρένη

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Aprovel και εφόσον σας αφορά οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**

- σε περίπτωση που λάβετε το Aprovel για **διαβητική νεφροπάθεια**. Σε αυτή την περίπτωση ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές αναλύσεις αίματος, ιδιαίτερα για τη μέτρηση των επιπέδων καλίου στο αίμα σε περίπτωση κακής λειτουργίας των νεφρών
- σε περίπτωση που αναπτύξετε **χαμηλά επίπεδα σακχάρου** στο αίμα (στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται εφίδρωση, αδυναμία, αίσθημα πείνας, ζαλάδα, τρέμουλο, πονοκέφαλος, ερυθρότητα ή ωχρότητα, μούδιασμα, ταχυπαλμία), ειδικά εάν ακολουθείτε θεραπεία για τον διαβήτη.
- σε περίπτωση που **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργική) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη
- θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
 - αλυσκιδίνη

Ο ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο ή διάρροια μετά τη λήψη του Aprovel. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει σχετικά με την περαιτέρω θεραπεία. Μην σταματήσετε να παίρνετε το Aprovel από μόνοι σας.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο « Μην πάρετε το Aprovel».

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Aprovel δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους γιατί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του δεν έχουν ακόμα πλήρως τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και Aprovel

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να πάρει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλυσκιδίνη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Aprovel» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μπορεί να χρειασθείτε αιματολογικούς ελέγχους εφόσον λαμβάνετε:

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα (όπως ορισμένα διουρητικά)
- φάρμακα που περιέχουν λίθιο
- ρεπαγλινίδη (φαρμακευτική αγωγή για μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα)

Όταν λαμβάνετε ορισμένα αναλγητικά που ονομάζονται μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η δράση της ιβεσαρτάνης μπορεί να είναι μειωμένη.

Το Aprovel με τροφές και ποτά

Το Aprovel μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλευσει να σταματήσετε να παίρνετε το Aprovel πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είσθε έγκυος και θα σας συμβουλευσει να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Aprovel. Το Aprovel δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Aprovel δε συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Aprovel είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, μιλήστε στο γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα.

Το Aprovel περιέχει λακτόζη. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Aprovel περιέχει νάτριο. Η ποσότητα του νατρίου είναι μικρότερη του 1 mmol (23 mg) ανά δισκίο οπότε θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Aprovel

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Τρόπος χορήγησης

Το Aprovel προορίζεται για **από του στόματος χρήση**. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να λαμβάνετε το Aprovel με ή χωρίς τροφή. Πρέπει να προσπαθείτε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Aprovel μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

■ Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση

Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg μια φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί αργότερα να αυξηθεί στα 300 mg (δύο δισκία ημερησίως) μια φορά την ημέρα, ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

■ Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο

Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2, η επιθυμητή δόση συντήρησης είναι 300 mg (δύο δισκία ημερησίως) μια φορά την ημέρα για τη θεραπεία της συνοδού νεφροπάθειας.

Ο γιατρός μπορεί να συστήσει μικρότερη δόση, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας, σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς σε **αιμοκάθαρση**, ή σε ασθενείς με **ηλικία μεγαλύτερη των 75 χρόνων**.

Το μέγιστο αποτέλεσμα της μείωσης της πίεσης πρέπει να επιτευχθεί σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Το Aprovel δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Aprovel από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Aprovel

Εάν κατά λάθος παραλείψετε μια ημερήσια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες από αυτές τις ενέργειες πιθανόν να είναι σοβαρές και πιθανόν να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Όπως και με παρόμοια φάρμακα, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ιβεσαρτάνη σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων στο δέρμα (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς και τοπικό οίδημα του προσώπου, των χειλέων και/ή της γλώσσας. Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, **σταματήστε να λαμβάνετε Aprovel και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες για ασθενείς που έλαβαν Aprovel ήταν:

- Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα): εάν πάσχετε από υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένο επίπεδο καλίου.
- Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα): ζάλη, αίσθηση ασθένειας/εμετός, κόπωση και αιματολογικές εξετάσεις που μπορεί να εμφανίσουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που μετράει τη μυϊκή και καρδιακή λειτουργία (ένζυμο κινάσης της κρεατίνης). Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, έχουν αναφερθεί επίσης ζάλη κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, χαμηλή αρτηριακή πίεση κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς και μειωμένα επίπεδα μιας πρωτεΐνης στα ερυθροκύτταρα (αιμοσφαιρίνη).
- Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα): καρδιακός ρυθμός αυξημένος, έξαψη, βήχας, διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου, σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής απόδοσης), πόνος στο στήθος.
- Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα): εντερικό αγγειοοίδημα: οίδημα του εντέρου με συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος και διάρροια.

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του Aprovel. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: αίσθηση περιστροφής,

κεφαλαλγία, διαταραχές γεύσης, εμβοές, μυϊκές κράμπες, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς, μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία – τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, κεφαλαλγία, δύσπνοια κατά την άσκηση, ζάλη και ωχρή όψη), μειωμένος αριθμός αιμποπεταλίων, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, φλεγμονή μικρών αιμοφόρων αγγείων που επηρεάζουν κυρίως το δέρμα (μια κατάσταση γνωστή ως λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα), σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική καταπληξία) και χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Όχι συχνές περιπτώσεις ικτέρου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Aprovel

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Aprovel

- Η δραστική ουσία είναι η ιρβεσαρτάνη. Κάθε δισκίο Aprovel 150 mg περιέχει 150 mg ιρβεσαρτάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, υπομελλόζη, διοξείδιο του πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 3000, κηρός καρναούβης. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 2 «Το Aprovel περιέχει λακτόζη».

Εμφάνιση του Aprovel και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Aprovel των 150 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, αμφίκυρτα και ωοειδή δισκία με μια καρδιά που απεικονίζεται στη μια πλευρά και τον αριθμό 2872 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Aprovel των 150 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 14, 28, 30, 56, 84, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Επίσης διατίθεται σε συσκευασία 56 κυψελών x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μιας δόσης, για νοσοκομειακή χρήση.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

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

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

SANOFI-AVENTIS, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

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

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800.536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6616 47 50

United Kingdom(Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις<{MM/EEEE}>
<{μήνας EEEE}>.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του
Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη
Aprovel 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ιρβεσαρτάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών :

1. Τι είναι το Aprovel και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Aprovel
3. Πώς να πάρετε το Aprovel
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Aprovel
6. Περιεχόμενα της συσκευσίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Aprovel και ποια είναι η χρήση του

Το Aprovel ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II. Η αγγειοτασίνη-II είναι μια ουσία που παράγεται στον οργανισμό και δεσμεύεται στους υποδοχείς των αιμοφόρων αγγείων προκαλώντας συστολή. Αυτό καταλήγει σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Το Aprovel εμποδίζει τη δέσμευση της αγγειοτασίνης-II σε αυτούς τους υποδοχείς κάνοντας τα αιμοφόρα αγγεία να χαλαρώσουν και την αρτηριακή πίεση να μειωθεί. Το Aprovel επιβραδύνει την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2.

Το Aprovel χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς

- για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (*ιδιοπαθούς υπέρτασης*)
- για την προστασία των νεφρών σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση, διαβήτη τύπου 2 και εργαστηριακά επιβεβαιωμένη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Aprovel.

Μην πάρετε το Aprovel

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ιρβεσαρτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση που είσθε **περισσότερο από 3 μηνών έγκυος**. (Είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Aprovel στην αρχή της εγκυμοσύνης - δείτε την παράγραφο για την κύηση)
- **Εάν έχετε διαβήτη ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία** και λαμβάνετε αγωγή με ένα φάρμακο που μειώνει την αρτηριακή πίεση και περιέχει αλίσκιρηνη

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Aprovel και εφόσον σας αφορά οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- σε περίπτωση που εμφανίσετε **υπερβολικούς εμέτους ή διάρροια**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στους νεφρούς**
- σε περίπτωση που υποφέρετε από **προβλήματα στην καρδιά**

- σε περίπτωση που λάβετε το Aprovel για **διαβητική νεφροπάθεια**. Σε αυτή την περίπτωση ο γιατρός σας μπορεί να κάνει τακτικές αναλύσεις αίματος, ιδιαίτερα για τη μέτρηση των επιπέδων καλίου στο αίμα σε περίπτωση κακής λειτουργίας των νεφρών
- σε περίπτωση που αναπτύξετε **χαμηλά επίπεδα σακχάρου** στο αίμα (στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται εφίδρωση, αδυναμία, αίσθημα πείνας, ζαλάδα, τρέμουλο, πονοκέφαλος, ερυθρότητα ή ωχρότητα, μούδιασμα, ταχυπαλμία), ειδικά εάν ακολουθείτε θεραπεία για τον διαβήτη.
- σε περίπτωση που **πρόκειται να κάνετε επέμβαση (χειρουργική) ή να σας χορηγηθούν αναισθητικά**
- εάν λαμβάνετε, οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης:
 - έναν αναστολέα ΜΕΑ (για παράδειγμα εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, ραμιπρίλη), ιδιαίτερα εάν έχετε νεφρικά προβλήματα που σχετίζονται με διαβήτη.
 - αλiskιρένη

Ο ιατρός σας μπορεί να ελέγξει τη νεφρική σας λειτουργία, την αρτηριακή σας πίεση και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών (π.χ. κάλιο) στο αίμα σας σε τακτά διαστήματα.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο ή διάρροια μετά τη λήψη του Aprovel. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει σχετικά με την περαιτέρω θεραπεία. Μην σταματήσετε να παίρνετε το Aprovel από μόνοι σας.

Βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Aprovel».

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Aprovel δεν συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (δείτε την παράγραφο για την κύηση).

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους γιατί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του δεν έχουν ακόμα πλήρως τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και Aprovel

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων ή να λάβει άλλες προφυλάξεις:

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα ΜΕΑ ή αλiskιρένη (βλέπε επίσης πληροφορίες στην παράγραφο «Μην πάρετε το Aprovel» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Μπορεί να χρειασθείτε αιματολογικούς ελέγχους εφόσον λαμβάνετε:

- συμπληρώματα καλίου
- υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο
- καλιοπροστατευτικά φάρμακα (όπως ορισμένα διουρητικά)
- φάρμακα που περιέχουν λίθιο
- ρεπαγλινίδη (φαρμακευτική αγωγή για μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα)

Όταν λαμβάνετε ορισμένα αναλγητικά που ονομάζονται μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η δράση της ιβεσαρτάνης μπορεί να είναι μειωμένη.

Το Aprovel με τροφές και ποτά

Το Aprovel μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε (ή ότι μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας φυσιολογικά θα σας συμβουλευθεί να σταματήσετε να παίρνετε το Aprovel πριν μείνετε έγκυος ή μόλις μάθετε ότι είσθε έγκυος και θα σας συμβουλευθεί να πάρετε άλλο φάρμακο αντί του Aprovel. Το Aprovel δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης, και δεν πρέπει να λαμβάνεται όταν είσθε περισσότερο από 3 μηνών έγκυος, διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στο μωρό σας εφόσον χρησιμοποιηθεί μετά από τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή εάν πρόκειται να αρχίσετε να θηλάζετε. Το Aprovel δε συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν και ο γιατρός σας μπορεί να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εφόσον επιθυμείτε να θηλάσετε, ιδιαίτερα εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο, ή γεννήθηκε πρόωρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Aprovel είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να εμφανισθεί ζάλη ή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά, μιλήστε στο γιατρό σας πριν επιχειρήσετε να οδηγήσετε ή να χειρισθείτε μηχανήματα.

Το Aprovel περιέχει λακτόζη. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (π.χ. λακτόζη), ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Aprovel περιέχει νάτριο. Η ποσότητα του νατρίου είναι μικρότερη του 1 mmol (23 mg) ανά δισκίο οπότε θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Aprovel

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Τρόπος χορήγησης

Το Aprovel προορίζεται για **από του στόματος χρήση**. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με επαρκή ποσότητα υγρού (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Μπορείτε να λαμβάνετε το Aprovel με ή χωρίς τροφή. Πρέπει να προσπαθείτε να παίρνετε την ημερήσια δόση σας περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Aprovel μέχρις ότου ο γιατρός σας, σας δώσει διαφορετικές οδηγίες.

■ Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση

Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg μια φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί αργότερα να αυξηθεί στα 300 mg μια φορά την ημέρα, ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης.

■ Ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο

Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2, η επιθυμητή δόση συντήρησης είναι 300 mg μια φορά την ημέρα για τη θεραπεία της συνοδού νεφροπάθειας.

Ο γιατρός μπορεί να συστήσει μικρότερη δόση, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας, σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς σε **αιμοκάθαρση**, ή σε ασθενείς με **ηλικία μεγαλύτερη των 75 χρόνων**.

Το μέγιστο αποτέλεσμα της μείωσης της πίεσης πρέπει να επιτευχθεί σε 4-6 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Το Aprovel δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Εάν ένα παιδί καταπιεί μερικά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Aprovel από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά δισκία, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Aprovel:

Εάν κατά λάθος παραλείψετε μια ημερήσια δόση, απλά συνεχίστε με την επόμενη ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες από αυτές τις ενέργειες πιθανόν να είναι σοβαρές και πιθανόν να απαιτούν ιατρική φροντίδα.

Όπως και με παρόμοια φάρμακα, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ιρβεσαρτάνη σπάνιες περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων στο δέρμα (εξάνθημα, κνίδωση), καθώς και τοπικό οίδημα του προσώπου, των χειλέων και/ή της γλώσσας. Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα ή έχετε δυσκολία στην αναπνοή, **σταματήστε να λαμβάνετε Aprovel και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.**

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει οριστεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες για ασθενείς που έλαβαν Aprovel ήταν:

- Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα): εάν πάσχετε από υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, οι αιματολογικές εξετάσεις μπορεί να δείξουν αυξημένο επίπεδο καλίου.
- Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα): ζάλη, αίσθηση ασθένειας/εμετός, κόπωση και αιματολογικές εξετάσεις που μπορεί να εμφανίσουν αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που μετράει τη μυϊκή και καρδιακή λειτουργία (ένζυμο κινάσης της κρεατίνης). Σε ασθενείς με υψηλή αρτηριακή πίεση και διαβήτη τύπου 2 με νεφρική νόσο, έχουν αναφερθεί επίσης ζάλη κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, χαμηλή αρτηριακή πίεση κατά την έγερση από θέση κατάκλισης ή καθίσματος, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς και μειωμένα επίπεδα μιας πρωτεΐνης στα ερυθροκύτταρα (αιμοσφαιρίνη).
- Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα): καρδιακός ρυθμός αυξημένος, έξαψη, βήχας, διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου, σεξουαλική δυσλειτουργία (προβλήματα σεξουαλικής απόδοσης), πόνος στο στήθος.
- Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα): εντερικό αγγειοοίδημα: οίδημα του εντέρου με συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος και διάρροια.

Έχουν αναφερθεί ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του Aprovel. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που η συχνότητα τους δεν είναι γνωστή είναι: αίσθηση περιστροφής, κεφαλαλγία, διαταραχές γεύσης, εμβοές, μυϊκές κράμπες, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς, μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία – τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, κεφαλαλγία, δύσπνοια κατά την άσκηση, ζάλη και ωχρή όψη), μειωμένος αριθμός

αιμοπεταλίων, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, φλεγμονή μικρών αιμοφόρων αγγείων που επηρεάζουν κυρίως το δέρμα (μια κατάσταση γνωστή ως λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα), σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτική καταπληξία) και χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Όχι συχνές περιπτώσεις ικτέρου (κιτρίνισμα του δέρματος και/ή του λευκού των ματιών), έχουν επίσης αναφερθεί.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Aprovel

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Aprovel

- Η δραστική ουσία είναι η ιβεσαρτάνη. Κάθε δισκίο Aprovel 300 mg περιέχει 300 mg ιβεσαρτάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, υπρομελλόζη, διοξείδιο του πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη 3000, κηρός καρναούβης. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 2 «Το Aprovel περιέχει λακτόζη».

Εμφάνιση του Aprovel και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Aprovel των 300 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, αμφίκυρτα και ωοειδή δισκία με μια καρδιά που απεικονίζεται στη μια πλευρά και τον αριθμό 2873 χαραγμένο στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Aprovel των 300 mg διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών των 14, 28, 30, 56, 84, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Επίσης διατίθεται σε συσκευασία 56 κυψελών x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μιας δόσης, για νοσοκομειακή χρήση.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Αδειας Κυκλοφορίας:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

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

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

SANOFI-AVENTIS, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

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

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6616 47 50

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom(Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ανανεώθηκε για τελευταία φορά στις<{MM/EEEE}> <{μήνας EEEE}>.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>