

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 75 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține irbesartan 75 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 15,37 mg pe comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate albe sau aproape albe, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o față și numărul 2771 inscripționat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aprovel este indicat la adulți pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

De asemenea, este indicat în tratamentul afectării renale la pacienții adulți cu hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip II, în cadrul unei scheme medicamentoase antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza uzuală inițială și de întreținere recomandată este de 150 mg irbesartan, administrată o dată pe zi, cu sau fără alimente. În general, Aprovel în doză de 150 mg irbesartan o dată pe zi asigură un control mai bun al tensiunii arteriale în intervalul de 24 ore, comparativ cu doza de 75 mg irbesartan. Cu toate acestea, se poate lua în considerare inițierea tratamentului cu 75 mg irbesartan pe zi, în special la pacienții hemodializați și la pacienții cu vârsta peste 75 ani.

La pacienții a căror afecțiune este insuficient controlată cu 150 mg irbesartan administrat o dată pe zi, doza de Aprovel poate fi crescută la 300 mg irbesartan sau pot fi asociate alte antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). În mod special, s-a demonstrat că asocierea unui diuretic, cum este hidroclorotiazida, are un efect aditiv cu Aprovel (vezi pct. 4.5).

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul trebuie inițiat cu doza de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, care se crește până la 300 mg irbesartan o dată pe zi, aceasta fiind doza de întreținere cea mai adecvată pentru tratamentul bolii renale.

Beneficiul la nivel renal pentru Aprovel la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 s-a demonstrat pe baza unor studii în care irbesartanul s-a asociat tratamentului cu alte medicamente antihipertensive, după cum a fost necesar, pentru a atinge tensiunea arterială țintă (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții hemodializați trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (75 mg irbesartan) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu există experiență clinică la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Vârstnici:

Cu toate că la pacienții cu vârsta peste 75 ani trebuie luată în considerare inițierea tratamentului cu o doză de 75 mg pe zi, ajustarea dozei nu este, de obicei, necesară la persoanele vârstnice.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Aprovel la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile până în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Administrarea concomitentă a Aprovel cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipovolemie: în special după prima doză, poate apărea hipotensiune arterială simptomatică la pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu, consecutive tratamentului intensiv cu diuretice, dietei hiposodate, diareei sau vărsăturilor. Astfel de afecțiuni trebuie corectate înaintea administrării de Aprovel.

Hipertensiune arterială renovasculară: în cazul în care pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. Cu toate că acest risc nu a fost documentat pentru Aprovel, un efect similar trebuie anticipat după administrarea antagoniștilor receptorilor pentru angiotensină II.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când Aprovel este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și creatininei. Nu există experiență privind administrarea Aprovel la pacienți cu transplant renal recent.

Pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală: într-o analiză a rezultatelor unui studiu efectuat la pacienți cu boală renală avansată, efectele irbesartanului, atât asupra evenimentelor renale cât și asupra celor cardiovasculare, nu au fost uniforme în toate subgrupurile. Efectele au apărut mai puțin favorabile, în special, la femei și la subiecții de altă rasă decât cea albă (vezi pct. 5.1).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA): există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Hiperkaliemie: ca și în cazul altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, hiperkaliemia poate să apară în timpul tratamentului cu Aprovel, în special în prezența insuficienței renale, proteinuriei cu semnificație clinică datorată bolii renale diabetice și/sau insuficienței cardiace. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei la pacienții cu risc (vezi pct. 4.5).

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu Aprovel (vezi pct. 4.5).

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea Aprovel.

Generale: la pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficiență renală acută (vezi pct. 4.5). Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea pronunțată a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau cu boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

Așa cum s-a observat și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, irbesartanul și ceilalți antagoniști ai angiotensinei par mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, comparativ cu cei din alte rase, probabil datorită prevalenței mai mari a unor concentrații plasmatiche mici de renină în populația hipertensivă de culoare (vezi pct. 5.1).

Sarcina: tratamentul cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Copii și adolescenți: irbesartanul a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, dar până când vor fi disponibile date suplimentare, datele actuale sunt insuficiente pentru a susține extinderea utilizării la copii (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2).

Lactoză: Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Diuretice și alte antihipertensive: alte antihipertensive pot crește efectele hipotensive ale irbesartanului; cu toate acestea, Aprovel a fost administrat în condiții de siguranță în asociere cu alte antihipertensive, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu cu acțiune de lungă durată și diureticele tiazidice. Tratatamentul anterior cu doze mari de diuretice poate provoca hipovolemie și risc de hipotensiune arterială atunci când se inițiază tratamentul cu Aprovel (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conțin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Suplimente de potasiu și diuretice care economisesc potasiu: pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu, a suplimentelor de potasiu, a substituenților de sare care conțin potasiu sau a altor medicamente care pot crește kaliemia (de exemplu, heparina) poate duce la creșterea kaliemiei și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmaticice și toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. De aceea, această asociere nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii kaliemiei, în special la pacienții cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

Informații suplimentare privind interacțiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influențată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 și în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan în asociere cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Folosirea ARA II nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).
--

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu

excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, tratamentul pacienților care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3). Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Aprovel în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Aprovel și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptați nou-născuți sau sugari prematuri.

Nu se cunoaște dacă irbesartanul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la șobolan au evidențiat excreția irbesartanului sau a metaboliților acestuia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolanii tratați și nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinți (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca irbesartanul să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului, pot apărea amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice controlate cu placebo, la pacienți cu hipertensiune arterială, incidența totală a evenimentelor adverse nu a prezentat diferențe între grupul tratat cu irbesartan (56,2%) și grupul la care s-a administrat placebo (56,5%). Întreruperile tratamentului din cauza oricărui eveniment advers, clinic sau paraclinic, au fost mai puțin frecvente la pacienții tratați cu irbesartan (3,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (4,5%). Incidența evenimentelor adverse nu a fost dependentă de doză (în intervalul dozelor recomandate), de sex, vârstă, rasă sau de durata tratamentului.

La pacienții hipertensivi diabetici cu microalbuminurie și funcție renală normală, s-au raportat amețeli ortostatice și hipotensiune arterială ortostatică la 0,5% din pacienți (adică mai puțin frecvent), dar în plus față de placebo.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse care au fost raportate în studiile clinice controlate cu placebo, în cadrul cărora s-a administrat irbesartan la 1965 pacienți. Termenii marcați cu asterisc (*) se referă la reacțiile adverse care au fost raportate suplimentar față de placebo la > 2% din pacienții hipertensivi diabetici, cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse raportate suplimentar după punerea pe piață a medicamentului sunt, de asemenea, enumerate. Aceste reacții provin din raportările spontane.

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută: trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate precum angioedem, erupții cutanate, urticarie, reacție anafilactică, șoc anafilactic

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: hiperkaliemie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, amețeli ortostatice*

Cu frecvență necunoscută: vertij, cefalee

Tulburări acustice și vestibulare

Cu frecvență necunoscută: tinitus

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: tahicardie

Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune ortostatică *

Mai puțin frecvente: hiperemie facială

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: tuse

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață/vărsături

Mai puțin frecvente: diaree, dispepsie/pirozis

Cu frecvență necunoscută: disgeuzie

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: icter

Cu frecvență necunoscută: hepatită, modificări ale funcției hepatice

Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: vasculită leucocitoclastică

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: dureri musculo-scheletice*
Cu frecvență necunoscută: artralgie, mialgie (în unele cazuri asociate cu creșterea concentrațiilor plasmaticice de creatin-kinază), crampe musculare

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută: alterarea funcției renale, inclusiv cazuri de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente: disfuncție sexuală

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: fatigabilitate
Mai puțin frecvente: durere toracică

Investigații diagnostice

Foarte frecvente: Hiperkaliemia* a apărut mai frecvent la pacienții diabetici tratați cu irbesartan, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici, cu microalbuminurie și funcție renală normală, hiperkaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) a apărut la 29,4% din pacienții din grupul tratat cu irbesartan în doză de 300 mg și la 22% din pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici, cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică, hiperkaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) s-a observat la 46,3% din pacienții din grupul tratat cu irbesartan și la 26,3% din pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

Frecvente: la subiecții tratați cu irbesartan, s-au observat frecvent (1,7%) creșteri semnificative ale creatin-kinazei plasmaticice. Niciuna dintre aceste creșteri nu s-a asociat cu evenimente musculo-scheletice identificabile clinic. La 1,7% din pacienții hipertensivi cu nefropatie diabetică avansată, tratați cu irbesartan, s-a observat o scădere a valorilor hemoglobinei*, fără semnificație clinică.

Copii și adolescenți

Într-un studiu randomizat care a inclus 318 copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, în faza dublu-orb cu durata de 3 săptămâni au apărut următoarele reacții adverse: cefalee (7,9%), hipotensiune arterială (2,2%), amețeli (1,9%), tuse (0,9%). În perioada deschisă a acestui studiu, cu durata de 26 de săptămâni, cele mai frecvent observate modificări ale testelor de laborator au fost creșterea valorilor creatininei (6,5%) și ale creatin-kinazei la 2% din copiii tratați.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În urma expunerii adulților la doze de până la 900 mg irbesartan/zi, timp de 8 săptămâni, nu s-a evidențiat toxicitate. În caz de supradozaj, manifestările cele mai probabile sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, ca urmare a supradozajului poate să apară și bradicardie. Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Aprovel. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau efectuarea lavajului gastric. Pentru tratamentul supradozajului se poate utiliza cărbune activat. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, codul ATC: C09C A04

Mecanism de acțiune:

Irbesartanul este un antagonist puternic și selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (tip AT₁), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT₁, indiferent de originea sau de calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT₁) determină creșterea concentrațiilor plasmatică de renină și de angiotensină II și scăderea concentrației plasmatică de aldosteron. Concentrațiile plasmatică ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan administrat în monoterapie, la dozele recomandate. Irbesartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II și care metabolizează și bradikinina la metaboliți inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-și exercita activitatea.

Eficacitate clinică

Hipertensiune arterială

Irbesartanul scade tensiunea arterială, cu modificarea minimă a frecvenței cardiace. Scăderea tensiunii arteriale este dependentă de doză, cu o tendință de atingere a fazei de platou la doze peste 300 mg irbesartan, administrate în priză unică zilnică. Dozele cuprinse între 150-300 mg irbesartan, o dată pe zi, scad valorile tensiunii arteriale în clinostatism sau în poziție șezândă, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), în medie cu 8-13/5-8 mm Hg (sistolică/diastolică), scădere care este superioară celei observate după administrarea de placebo.

Reducerea maximă a tensiunii arteriale se obține la 3-6 ore după administrare și efectul antihipertensiv se menține timp de cel puțin 24 ore. După 24 ore, la dozele recomandate, scăderea tensiunii arteriale este încă de 60-70% din scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice și sistolice. O doză zilnică de 150 mg irbesartan, administrată în priză unică, produce efecte similare asupra tensiunii arteriale după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare) și asupra tensiunii arteriale medii pe 24 ore similare cu cele produse de administrarea aceleiași doze zilnice totale, fracționate în două prize.

Efectul antihipertensiv al Aprovel se manifestă în 1-2 săptămâni, efectul maxim fiind observat la 4-6 săptămâni de la inițierea tratamentului. Efectele antihipertensive se mențin în timpul tratamentului de lungă durată. După întreruperea tratamentului, tensiunea arterială revine treptat la valorile inițiale. Întreruperea tratamentului nu declanșează hipertensiune arterială de rebound.

Efectele antihipertensive ale irbesartanului și diureticelor tiazidice sunt aditive. La pacienții la care hipertensiunea arterială nu este controlată în mod adecvat cu irbesartan administrat în monoterapie, asocierea unei doze mici de hidroclorotiazidă (12,5 mg) la irbesartan, în priză unică zilnică, produce o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, comparativ cu placebo, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), de 7-10/3-6 mm Hg (sistolică/diastolică).

Eficacitatea Aprovel nu este influențată de vârstă sau sex. Ca și în cazul altor medicamente care acționează asupra sistemul renină-angiotensină, pacienții hipertensivi de culoare prezintă un răspuns considerabil mai slab la irbesartan administrat în monoterapie. În cazul în care irbesartanul se administrează în asociere cu o doză mică de hidroclorotiazidă (de exemplu, 12,5 mg pe zi), răspunsul antihipertensiv al pacienților de culoare se apropie de cel al pacienților de rasă caucaziană.

Nu există niciun efect semnificativ clinic asupra uricemiei sau uricozuriei.

Copii și adolescenți

Scăderea tensiunii arteriale a fost evaluată prin dozarea controlată a irbesartanului cu 0,5 mg/kg (scăzută), 1,5 mg/kg (medie) și 4,5 mg/kg (ridicată), pe o perioadă de 3 săptămâni, la 318 pacienți hipertensivi sau la cei cu risc (diabet, antecedente familiale de hipertensiune), copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani. La sfârșitul celor trei săptămâni, scăderea medie față de valoarea inițială a variabilei principale de eficacitate, tensiunea arterială sistolică în poziție șezândă (SeSBP) înainte de administrarea dozei următoare, a fost de 11,7 mm Hg (doze scăzute), 9,3 mm Hg (doze medii), 13,2 mm Hg (doze ridicate). Nu au apărut diferențe semnificative între aceste doze. Modificarea medie ajustată a tensiunii arteriale diastolice în poziție șezândă (SeDBP) înainte de administrarea dozei următoare a fost următoarea: 3,8 mm Hg (doze scăzute), 3,2 mm Hg (doze medii), 5,6 mm Hg (doze crescute). După încă o perioadă de două săptămâni, în care pacienții au fost randomizați din nou pentru a li se administra, fie substanță activă, fie placebo, pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat o creștere de 2,4 și 2,0 mm Hg a SeSBP și SeDBP, comparativ cu modificări de +0,1 și, respectiv, -0,3 mm Hg la pacienții tratați cu toate dozele de irbesartan (vezi pct. 4.2).

Hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2, cu boală renală

Studiul „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” evidențiază că irbesartanul încetinește progresia bolii renale la pacienții cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică. IDNT a fost un studiu de morbiditate și mortalitate, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat Aprovel, amlodipină și placebo. Efectele Aprovel pe termen lung (în medie 2,6 ani) asupra progresiei afecțiunii renale și asupra mortalității de orice cauză au fost studiate la 1715 pacienți hipertensivi, cu diabet zaharat de tip 2, proteinurie ≥ 900 mg/zi și creatininemie cuprinsă în intervalul 1,0-3,0 mg/dl. La pacienți s-au administrat doze progresive, în funcție de tolerabilitate, începând cu 75 mg irbesartan până la o doză de întreținere de 300 mg Aprovel, de la 2,5 mg amlodipină până la 10 mg amlodipină sau placebo. În toate grupurile de tratament, pacienților li s-au administrat, în general, 2 până la 4 medicamente antihipertensive (de exemplu, diuretice, beta-blocante, alfa-blocante) pentru a ajunge la tensiunea arterială predefinită drept țintă, de $\leq 135/85$ mm Hg sau la o scădere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice, dacă valoarea inițială a acesteia era > 160 mm Hg. Șaizeci la sută (60%) dintre pacienții din grupul placebo au atins această valoare a tensiunii arteriale țintă, iar din grupurile irbesartan și amlodipină 76% și, respectiv, 78%. În obiectivul primar combinat, irbesartanul a redus semnificativ riscul relativ, constând în dublarea valorilor creatininemiei, stadiul final al nefropatiei (SFN) sau mortalitatea de orice cauză. Aproximativ 33% din pacienții din grupul cu irbesartan au atins obiectivul primar combinat renal, comparativ cu 39% și 41% în grupurile placebo și, respectiv, amlodipină [reducerea riscului relativ cu 20% comparativ cu placebo ($p = 0,024$) și reducerea riscului relativ cu 23% comparativ cu amlodipina ($p = 0,006$)]. La analiza componentelor individuale ale obiectivului primar, nu s-a observat niciun efect asupra mortalității de orice cauză, în timp ce s-a observat o tendință pozitivă de reducere a SFN și o reducere semnificativă în ceea ce privește dublarea valorii creatininemiei.

Efectul tratamentului a fost evaluat pentru subgrupuri care au ținut cont de sex, rasă, vârstă, durata bolii diabetice, valorile inițiale ale tensiunii arteriale, creatininemiei și albuminuriei. În subgrupurile alcătuite din femei și din pacienți de culoare, care au reprezentat 32% și, respectiv, 26% din populația totală studiată, nu s-a evidențiat un beneficiu renal, cu toate că intervalele de încredere nu l-au exclus. De asemenea, pentru obiectivul secundar, constituit din evenimente cardiovasculare letale și non-letale, nu au existat diferențe între cele trei grupuri din populația totală studiată, cu toate că s-a

constatat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal la femei și o scădere a incidenței infarctului miocardic non-letal la bărbați, în grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu placebo. La femeile din grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu amlodipină, s-a observat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal și a accidentului vascular cerebral, în timp ce spitalizarea impusă de insuficiența cardiacă a fost redusă în populația totală studiată. Cu toate acestea, nu s-a stabilit nicio explicație adecvată pentru aceste constatări la femei.

Studiul „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” evidențiază că irbesartanul în doză de 300 mg întârzie progresia către proteinurie cu semnificație clinică la pacienții cu microalbuminurie. IRMA 2 a fost un studiu de morbiditate, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 590 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, microalbuminurie (30-300 mg/zi) și funcție renală normală (creatinemie $\leq 1,5$ mg/dl la bărbați și $< 1,1$ mg/dl la femei). Studiul a evaluat efectele Aprovel pe termen lung (2 ani) asupra progresiei către proteinurie cu semnificație clinică – rata excreției urinare a albuminei (REUA) > 300 mg/zi și o creștere a REUA cu cel puțin 30% din valoarea inițială. Tensiunea arterială predefinită drept țintă a fost $\leq 135/85$ mm Hg. Dacă a fost necesar, s-au adăugat medicamente antihipertensive suplimentare (excluzând inhibitorii ECA, antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II și blocanții dihidropiridinici ai canalelor de calciu), pentru a ajuta la atingerea tensiunii arteriale țintă. În timp ce, la toate grupurile de tratament, s-au atins valori similare ale tensiunii arteriale, mai puțini au fost pacienții care au atins obiectivul final de proteinurie cu semnificație clinică în grupul irbesartan 300 mg (5,2%) comparativ cu grupurile placebo (14,9%) sau irbesartan 150 mg (9,7%), demonstrându-se astfel o reducere a riscului relativ cu 70% comparativ cu placebo ($p = 0,0004$) pentru doza mai mare. Pe parcursul primelor trei luni de tratament nu s-a observat o ameliorare concomitentă a ratei filtrării glomerulare (RFG). Încetinirea progresiei către proteinurie cu semnificație clinică a fost evidentă încă din primele trei luni de tratament și a continuat pe parcursul perioadei de 2 ani. Revenirea la albuminurie normală (< 30 mg/zi) a fost mai frecventă în grupul cu Aprovel 300 mg (34%), comparativ cu grupul cu placebo (21%).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes

(hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Irbesartanul este bine absorbit după administrarea orală: studiile de biodisponibilitate absolută au determinat valori de aproximativ 60-80%. Administrarea concomitentă cu alimentele nu influențează semnificativ biodisponibilitatea irbesartanului.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 96%, cu o legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție este de 53-93 l.

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , 80-85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului nemodificat. Irbesartanul este metabolizat hepatic prin glucurono-conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este glucuronatul de irbesartan (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* au evidențiat că irbesartanul este oxidat în principal de izoenzima CYP2C9 a citocromului P450, izoenzima CYP3A4 având un efect neglijabil.

Liniaritate/non-liniaritate

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică lineară, proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 mg și 600 mg. S-a observat o creștere mai mică decât cea proporțională a absorbției orale, la doze mai mari de 600 mg irbesartan (dublul dozei maxime recomandate); mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Concentrațiile plasmatică maxime se ating la 1,5-2 ore după administrarea orală. Clearance-ul total și cel renal sunt de 157-176 ml/minut și, respectiv, de 3-3,5 ml/minut. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la inițierea unei scheme de tratament cu administrare în priză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%) după administrări repetate de doze unice zilnice. Într-un studiu, la femeile hipertensive, s-au observat concentrații plasmatică de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) și ale concentrației plasmatică maxime (C_{\max}) pentru irbesartan au fost ceva mai mari la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani), comparativ cu subiecții tineri (18-40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice.

Eliminare

Irbesartanul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară și renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , aproximativ 20% din radioactivitate se regăsește în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 2% din doză se excretă în urină, sub formă de irbesartan nemodificat.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica irbesartanului s-a evaluat la 23 de copii hipertensivi, după administrarea unor doze zilnice unice și multiple (2 mg irbesartan/kg), până la doza maximă zilnică de 150 mg irbesartan timp de patru săptămâni. Dintre cei 23 de copii, 21 au fost evaluați prin comparație cu farmacocinetica de la adult (doisprezece copii peste 12 ani, nouă copii cu vârsta între 6 și 12 ani). Rezultatele au evidențiat

că C_{max} , ASC și vitezele clearance-ului au fost comparabile cu cele observate la pacienții adulți la care s-a administrat 150 mg irbesartan zilnic. O acumulare limitată de irbesartan (18%) în plasmă s-a observat în urma administrării repetate în doze unice zilnice.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ.

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

La dozele relevante clinic nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau toxicitate de organ țintă. În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuța *Macacus*) au produs o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), administrate la șobolan și la maimuța *Macacus*, irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei), modificări considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare (la șobolan la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuța *Macacus* la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind produse prin acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, la doze terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

Pentru irbesartan nu s-a evidențiat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Fertilitatea și performanțele privind funcția de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii și femelele de șobolan, chiar la doze orale de irbesartan care provoacă un grad de toxicitate la părinți (de la 50 până la 650 mg/kg și zi), inclusiv mortalitate la doza cea mai mare. Nu au fost observate efecte semnificative în ceea ce privește numărul de corpi luteali, nidări sau feți vii. Irbesartanul nu a afectat supraviețuirea, dezvoltarea sau reproducerea puilor. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la feții de șobolan și iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de șobolan.

Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edeme subcutanate), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal hidratat

Amidon de porumb pregelatinizat
Poloxamer 188

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 14 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 28 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 56 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 98 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 56 x 1 comprimat în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 august 1997
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27 august 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 150 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține irbesartan 150 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 30,75 mg pe comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate albe sau aproape albe, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o față și numărul 2772 inscripționat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aprovel este indicat la adulți pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

De asemenea, este indicat în tratamentul afectării renale la pacienții adulți cu hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip II, în cadrul unei scheme medicamentoase antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza uzuală inițială și de întreținere recomandată este de 150 mg irbesartan, administrată o dată pe zi, cu sau fără alimente. În general, Aprovel în doză de 150 mg irbesartan o dată pe zi asigură un control mai bun al tensiunii arteriale în intervalul de 24 ore, comparativ cu doza de 75 mg irbesartan. Cu toate acestea, se poate lua în considerare inițierea tratamentului cu 75 mg irbesartan pe zi, în special la pacienții hemodializați și la pacienții cu vârsta peste 75 ani.

La pacienții a căror afecțiune este insuficient controlată cu 150 mg irbesartan administrat o dată pe zi, doza de Aprovel poate fi crescută la 300 mg irbesartan sau pot fi asociate alte antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). În mod special, s-a demonstrat că asocierea unui diuretic, cum este hidroclorotiazida, are un efect aditiv cu Aprovel (vezi pct. 4.5).

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul trebuie inițiat cu doza de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, care se crește până la 300 mg irbesartan o dată pe zi, aceasta fiind doza de întreținere cea mai adecvată pentru tratamentul bolii renale.

Beneficiul la nivel renal pentru Aprovel la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 s-a demonstrat pe baza unor studii în care irbesartanul s-a asociat tratamentului cu alte medicamente antihipertensive, după cum a fost necesar, pentru a atinge tensiunea arterială țintă (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții hemodializați trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (75 mg irbesartan) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu există experiență clinică la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Vârstnici

Cu toate că la pacienții cu vârsta peste 75 ani trebuie luată în considerare inițierea tratamentului cu o doză de 75 mg pe zi, ajustarea dozei nu este, de obicei, necesară la persoanele vârstnice.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Aprovel la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile până în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Administrarea concomitentă a Aprovel cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipovolemie: în special după prima doză, poate apărea hipotensiune arterială simptomatică la pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu, consecutive tratamentului intensiv cu diuretice, dietei hiposodate, diareei sau vărsăturilor. Astfel de afecțiuni trebuie corectate înaintea administrării de Aprovel.

Hipertensiune arterială renovasculară: în cazul în care pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. Cu toate că acest risc nu a fost documentat pentru Aprovel, un efect similar trebuie anticipat după administrarea antagoniștilor receptorilor pentru angiotensină II.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când Aprovel este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche ale potasiului și creatininei. Nu există experiență privind administrarea Aprovel la pacienți cu transplant renal recent.

Pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală: într-o analiză a rezultatelor unui studiu efectuat la pacienți cu boală renală avansată, efectele irbesartanului, atât asupra evenimentelor renale

cât și asupra celor cardiovasculare, nu au fost uniforme în toate subgrupurile. Efectele au apărut mai puțin favorabile, în special, la femei și la subiecții de altă rasă decât cea albă (vezi pct. 5.1).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA): există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Hiperkaliemie: ca și în cazul altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, hiperkaliemia poate să apară în timpul tratamentului cu Aprovel, în special în prezența insuficienței renale, proteinuriei cu semnificație clinică datorată bolii renale diabetice și/sau insuficienței cardiace. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei la pacienții cu risc (vezi pct. 4.5).

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu Aprovel (vezi pct. 4.5).

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea Aprovel.

Generale: la pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficiență renală acută (vezi pct. 4.5). Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea pronunțată a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau cu boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

Așa cum s-a observat și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, irbesartanul și ceilalți antagoniști ai angiotensinei par mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, comparativ cu cei din alte rase, probabil datorită prevalenței mai mari a unor concentrații plasmatiche mici de renină în populația hipertensivă de culoare (vezi pct. 5.1).

Sarcina: tratamentul cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Copii și adolescenți: irbesartanul a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, dar până când vor fi disponibile date suplimentare, datele actuale sunt insuficiente pentru a susține extinderea utilizării la copii (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2).

Lactoză: Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Diuretice și alte antihipertensive: alte antihipertensive pot crește efectele hipotensive ale irbesartanului; cu toate acestea, Aprovel a fost administrat în condiții de siguranță în asociere cu alte antihipertensive, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu cu acțiune de lungă durată și diureticele tiazidice. Tratatamentul anterior cu doze mari de diuretice poate provoca hipovolemie și risc de hipotensiune arterială atunci când se inițiază tratamentul cu Aprovel (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conțin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Suplimente de potasiu și diuretice care economisesc potasiu: pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu, a suplimentelor de potasiu, a substituenților de sare care conțin potasiu sau a altor medicamente care pot crește kaliemia (de exemplu, heparina) poate duce la creșterea kaliemiei și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmaticice și toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. De aceea, această asociere nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii kaliemiei, în special la pacienții cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

Informații suplimentare privind interacțiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influențată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 și în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan în asociere cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Folosirea ARA II nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu

excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, tratamentul pacienților care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Aprovel în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Aprovel și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptați nou-născuți sau sugari prematuri.

Nu se cunoaște dacă irbesartanul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la șobolan au evidențiat excreția irbesartanului sau a metaboliților acestuia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolanii tratați și nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinți (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca irbesartanul să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului, pot apărea amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice controlate cu placebo, la pacienți cu hipertensiune arterială, incidența totală a evenimentelor adverse nu a prezentat diferențe între grupul tratat cu irbesartan (56,2%) și grupul la care s-a administrat placebo (56,5%). Întreruperile tratamentului din cauza oricărui eveniment advers, clinic sau paraclinic, au fost mai puțin frecvente la pacienții tratați cu irbesartan (3,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (4,5%). Incidența evenimentelor adverse nu a fost dependentă de doză (în intervalul dozelor recomandate), de sex, vârstă, rasă sau de durata tratamentului.

La pacienții hipertensivi diabetici cu microalbuminurie și funcție renală normală, s-au raportat amețeli ortostatice și hipotensiune arterială ortostatică la 0,5% din pacienți (adică mai puțin frecvent), dar în plus față de placebo.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse care au fost raportate în studiile clinice controlate cu placebo, în cadrul cărora s-a administrat irbesartan la 1965 pacienți. Termenii marcați cu asterisc (*) se referă la reacțiile adverse care au fost raportate suplimentar față de placebo la > 2% din pacienții hipertensivi diabetici, cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse raportate suplimentar după punerea pe piață a medicamentului sunt, de asemenea, enumerate. Aceste reacții provin din raportările spontane.

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută: trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate precum angioedem, erupții cutanate, urticarie, reacție anafilactică, șoc anafilactic

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: hiperkaliemie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, amețeli ortostatice*

Cu frecvență necunoscută: vertij, cefalee

Tulburări acustice și vestibulare

Cu frecvență necunoscută: tinitus

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: tahicardie

Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune ortostatică *

Mai puțin frecvente: hiperemie facială

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: tuse

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață/vărsături

Mai puțin frecvente: diaree, dispepsie/pirozis

Cu frecvență necunoscută: disgeuzie

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: icter

Cu frecvență necunoscută: hepatită, modificări ale funcției hepatice

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: vasculită leucocitoclastică

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: dureri musculo-scheletice*
Cu frecvență necunoscută: artralgie, mialgie (în unele cazuri asociate cu creșterea concentrațiilor plasmatiche de creatin-kinază), crampe musculare

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută: alterarea funcției renale, inclusiv cazuri de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente: disfuncție sexuală

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: fatigabilitate
Mai puțin frecvente: durere toracică

Investigații diagnostice

Foarte frecvente: Hiperkaliemia* a apărut mai frecvent la pacienții diabetici tratați cu irbesartan, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici, cu microalbuminurie și funcție renală normală, hiperkaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) a apărut la 29,4% din pacienții din grupul tratat cu irbesartan în doză de 300 mg și la 22% din pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici, cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică, hiperkaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) s-a observat la 46,3% din pacienții din grupul tratat cu irbesartan și la 26,3% din pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

Frecvente: la subiecții tratați cu irbesartan, s-au observat frecvent (1,7%) creșteri semnificative ale creatin-kinazei plasmatiche. Niciuna dintre aceste creșteri nu s-a asociat cu evenimente musculo-scheletice identificabile clinic. La 1,7% din pacienții hipertensivi cu nefropatie diabetică avansată, tratați cu irbesartan, s-a observat o scădere a valorilor hemoglobinei*, fără semnificație clinică.

Copii și adolescenți

Într-un studiu randomizat care a inclus 318 copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, în faza dublu-orb cu durata de 3 săptămâni au apărut următoarele reacții adverse: cefalee (7,9%), hipotensiune arterială (2,2%), amețeli (1,9%), tuse (0,9%). În perioada deschisă a acestui studiu, cu durata de 26 de săptămâni, cele mai frecvent observate modificări ale testelor de laborator au fost creșterea valorilor creatininei (6,5%) și ale creatin-kinazei la 2% din copiii tratați.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În urma expunerii adulților la doze de până la 900 mg irbesartan/zi, timp de 8 săptămâni, nu s-a evidențiat toxicitate. În caz de supradozaj, manifestările cele mai probabile sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, ca urmare a supradozajului poate să apară și bradicardie. Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Aprovel. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau efectuarea lavajului gastric. Pentru tratamentul supradozajului se poate utiliza cărbune activat. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, codul ATC: C09C A04

Mecanism de acțiune: irbesartanul este un antagonist puternic și selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (tip AT₁), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT₁, indiferent de originea sau de calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT₁) determină creșterea concentrațiilor plasmatiche de renină și de angiotensină II și scăderea concentrației plasmatiche de aldosteron. Concentrațiile plasmatiche ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan administrat în monoterapie, la dozele recomandate. Irbesartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II și care metabolizează și bradikina la metaboliți inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-și exercita activitatea.

Eficacitate clinică

Hipertensiune arterială

Irbesartanul scade tensiunea arterială, cu modificarea minimă a frecvenței cardiace. Scăderea tensiunii arteriale este dependentă de doză, cu o tendință de atingere a fazei de platou la doze peste 300 mg irbesartan, administrate în priză unică zilnică. Dozele cuprinse între 150-300 mg irbesartan, o dată pe zi, scad valorile tensiunii arteriale în clinostatism sau în poziție șezândă, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), în medie cu 8-13/5-8 mm Hg (sistolică/diastolică), scădere care este superioară celei observate după administrarea de placebo.

Reducerea maximă a tensiunii arteriale se obține la 3-6 ore după administrare și efectul antihipertensiv se menține timp de cel puțin 24 ore. După 24 ore, la dozele recomandate, scăderea tensiunii arteriale este încă de 60-70% din scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice și sistolice. O doză zilnică de 150 mg irbesartan, administrată în priză unică, produce efecte similare asupra tensiunii arteriale după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare) și asupra tensiunii arteriale medii pe 24 ore similare cu cele produse de administrarea aceleiași doze zilnice totale, fracționate în două prize.

Efectul antihipertensiv al Aprovel se manifestă în 1-2 săptămâni, efectul maxim fiind observat la 4-6 săptămâni de la inițierea tratamentului. Efectele antihipertensive se mențin în timpul tratamentului de lungă durată. După întreruperea tratamentului, tensiunea arterială revine treptat la valorile inițiale. Întreruperea tratamentului nu declanșează hipertensiune arterială de rebound.

Efectele antihipertensive ale irbesartanului și diureticelor tiazidice sunt aditive. La pacienții la care hipertensiunea arterială nu este controlată în mod adecvat cu irbesartan administrat în monoterapie, asocierea unei doze mici de hidroclorotiazidă (12,5 mg) la irbesartan, în priză unică zilnică, produce o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, comparativ cu placebo, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), de 7-10/3-6 mm Hg (sistolică/diastolică).

Eficacitatea Aprovel nu este influențată de vârstă sau sex. Ca și în cazul altor medicamente care acționează asupra sistemul renină-angiotensină, pacienții hipertensivi de culoare prezintă un răspuns considerabil mai slab la irbesartan administrat în monoterapie. În cazul în care irbesartanul se administrează în asociere cu o doză mică de hidroclorotiazidă (de exemplu, 12,5 mg pe zi), răspunsul antihipertensiv al pacienților de culoare se apropie de cel al pacienților de rasă caucaziană.

Nu există niciun efect semnificativ clinic asupra uricemiei sau uricozuriei.

Copii și adolescenți

Scăderea tensiunii arteriale a fost evaluată prin dozarea controlată a irbesartanului cu 0,5 mg/kg (scăzută), 1,5 mg/kg (medie) și 4,5 mg/kg (ridicată), pe o perioadă de 3 săptămâni, la 318 pacienți hipertensivi sau la cei cu risc (diabet, antecedente familiale de hipertensiune), copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani. La sfârșitul celor trei săptămâni, scăderea medie față de valoarea inițială a variabilei principale de eficacitate, tensiunea arterială sistolică în poziție șezândă (SeSBP) înainte de administrarea dozei următoare, a fost de 11,7 mm Hg (doze scăzute), 9,3 mm Hg (doze medii), 13,2 mm Hg (doze ridicate). Nu au apărut diferențe semnificative între aceste doze. Modificarea medie ajustată a tensiunii arteriale diastolice în poziție șezândă (SeDBP) înainte de administrarea dozei următoare a fost următoarea: 3,8 mm Hg (doze scăzute), 3,2 mm Hg (doze medii), 5,6 mm Hg (doze crescute). După încă o perioadă de două săptămâni, în care pacienții au fost randomizați din nou pentru a li se administra, fie substanță activă, fie placebo, pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat o creștere de 2,4 și 2,0 mm Hg a SeSBP și SeDBP, comparativ cu modificări de +0,1 și, respectiv, -0,3 mm Hg la pacienții tratați cu toate dozele de irbesartan (vezi pct. 4.2).

Hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2, cu boală renală

Studiul „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” evidențiază că irbesartanul încetinește progresia bolii renale la pacienții cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică. IDNT a fost un studiu de morbiditate și mortalitate, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat Aprovel, amlodipină și placebo. Efectele Aprovel pe termen lung (în medie 2,6 ani) asupra progresiei afecțiunii renale și asupra mortalității de orice cauză au fost studiate la 1715 pacienți hipertensivi, cu diabet zaharat de tip 2, proteinurie ≥ 900 mg/zi și creatininemie cuprinsă în intervalul 1,0-3,0 mg/dl. La pacienți s-au administrat doze progresive, în funcție de tolerabilitate, începând cu 75 mg irbesartan până la o doză de întreținere de 300 mg Aprovel, de la 2,5 mg amlodipină până la 10 mg amlodipină sau placebo. În toate grupurile de tratament, pacienților li s-au administrat, în general, 2 până la 4 medicamente antihipertensive (de exemplu, diuretice, beta-blocante, alfa-blocante) pentru a ajunge la tensiunea arterială predefinită drept țintă, de $\leq 135/85$ mm Hg sau la o scădere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice, dacă valoarea inițială a acesteia era > 160 mm Hg. Șaizeci la sută (60%) dintre pacienții din grupul placebo au atins această valoare a tensiunii arteriale țintă, iar din grupurile irbesartan și amlodipină 76% și, respectiv, 78%. În obiectivul primar combinat, irbesartanul a redus semnificativ riscul relativ, constând în dublarea valorilor creatininemiei, stadiul final al nefropatiei (SFN) sau mortalitatea de orice cauză. Aproximativ 33% din pacienții din grupul cu irbesartan au atins obiectivul primar combinat renal, comparativ cu 39% și 41% în grupurile placebo și, respectiv, amlodipină [reducerea riscului relativ cu 20% comparativ cu placebo ($p = 0,024$) și reducerea riscului relativ cu 23% comparativ cu amlodipina ($p = 0,006$)]. La analiza componentelor individuale ale obiectivului primar, nu s-a observat niciun efect asupra mortalității de orice cauză, în timp ce s-a observat o tendință pozitivă de reducere a SFN și o reducere semnificativă în ceea ce privește dublarea valorii creatininemiei.

Efectul tratamentului a fost evaluat pentru subgrupuri care au ținut cont de sex, rasă, vârstă, durata bolii diabetice, valorile inițiale ale tensiunii arteriale, creatininemiei și albuminuriei. În subgrupurile alcătuite din femei și din pacienți de culoare, care au reprezentat 32% și, respectiv, 26% din populația totală studiată, nu s-a evidențiat un beneficiu renal, cu toate că intervalele de încredere nu l-au exclus. De asemenea, pentru obiectivul secundar, constituit din evenimente cardiovasculare letale și non-letale, nu au existat diferențe între cele trei grupuri din populația totală studiată, cu toate că s-a constatat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal la femei și o scădere a incidenței

infarctului miocardic non-letal la bărbați, în grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu placebo. La femeile din grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu amlodipină, s-a observat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal și a accidentului vascular cerebral, în timp ce spitalizarea impusă de insuficiența cardiacă a fost redusă în populația totală studiată. Cu toate acestea, nu s-a stabilit nicio explicație adecvată pentru aceste constatări la femei.

Studiul „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” evidențiază că irbesartanul în doză de 300 mg întârzie progresia către proteinurie cu semnificație clinică la pacienții cu microalbuminurie. IRMA 2 a fost un studiu de morbiditate, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 590 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, microalbuminurie (30-300 mg/zi) și funcție renală normală (creatinemie $\leq 1,5$ mg/dl la bărbați și $< 1,1$ mg/dl la femei). Studiul a evaluat efectele Aprovel pe termen lung (2 ani) asupra progresiei către proteinurie cu semnificație clinică – rata excreției urinare a albuminei (REUA) > 300 mg/zi și o creștere a REUA cu cel puțin 30% din valoarea inițială. Tensiunea arterială predefinită drept țintă a fost $\leq 135/85$ mm Hg. Dacă a fost necesar, s-au adăugat medicamente antihipertensive suplimentare (excluzând inhibitorii ECA, antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II și blocanții dihidropiridinici ai canalelor de calciu), pentru a ajuta la atingerea tensiunii arteriale țintă. În timp ce, la toate grupurile de tratament, s-au atins valori similare ale tensiunii arteriale, mai puțini au fost pacienții care au atins obiectivul final de proteinurie cu semnificație clinică în grupul irbesartan 300 mg (5,2%) comparativ cu grupurile placebo (14,9%) sau irbesartan 150 mg (9,7%), demonstrându-se astfel o reducere a riscului relativ cu 70% comparativ cu placebo ($p = 0,0004$) pentru doza mai mare. Pe parcursul primelor trei luni de tratament nu s-a observat o ameliorare concomitentă a ratei filtrării glomerulare (RFG). Încetinirea progresiei către proteinurie cu semnificație clinică a fost evidentă încă din primele trei luni de tratament și a continuat pe parcursul perioadei de 2 ani. Revenirea la albuminurie normală (< 30 mg/zi) a fost mai frecventă în grupul cu Aprovel 300 mg (34%), comparativ cu grupul cu placebo (21%).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în

cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Irbesartanul este bine absorbit după administrarea orală: studiile de biodisponibilitate absolută au determinat valori de aproximativ 60-80%. Administrarea concomitentă cu alimentele nu influențează semnificativ biodisponibilitatea irbesartanului.

Distributie

Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 96%, cu o legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție este de 53-93 l.

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , 80-85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului nemodificat. Irbesartanul este metabolizat hepatic prin glucurono-conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este glucuronatul de irbesartan (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* au evidențiat că irbesartanul este oxidat în principal de izoenzima CYP2C9 a citocromului P450, izoenzima CYP3A4 având un efect neglijabil.

Liniaritate/non-liniaritate

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică lineară, proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 mg și 600 mg. S-a observat o creștere mai mică decât cea proporțională a absorbției orale, la doze mai mari de 600 mg irbesartan (dublul dozei maxime recomandate); mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Concentrațiile plasmatică maxime se ating la 1,5-2 ore după administrarea orală. Clearance-ul total și cel renal sunt de 157-176 ml/minut și, respectiv, de 3-3,5 ml/minut. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la inițierea unei scheme de tratament cu administrare în priză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%) după administrări repetate de doze unice zilnice. Într-un studiu, la femeile hipertensive, s-au observat concentrații plasmatică de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) și ale concentrației plasmatică maxime (C_{\max}) pentru irbesartan au fost ceva mai mari la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani), comparativ cu subiecții tineri (18-40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice.

Eliminare

Irbesartanul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară și renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , aproximativ 20% din radioactivitate se regăsește în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 2% din doză se excretă în urină, sub formă de irbesartan nemodificat.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica irbesartanului s-a evaluat la 23 de copii hipertensivi, după administrarea unor doze zilnice unice și multiple (2 mg irbesartan/kg), până la doza maximă zilnică de 150 mg irbesartan timp de patru săptămâni. Dintre cei 23 de copii, 21 au fost evaluați prin comparație cu farmacocinetica de la adult (doisprezece copii peste 12 ani, nouă copii cu vârsta între 6 și 12 ani). Rezultatele au evidențiat că C_{\max} , ASC și vitezele clearance-ului au fost comparabile cu cele observate la pacienții adulți la care

s-a administrat 150 mg irbesartan zilnic. O acumulare limitată de irbesartan (18%) în plasmă s-a observat în urma administrării repetate în doze unice zilnice.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ.

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

La dozele relevante clinic nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau toxicitate de organ țintă. În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuța Macacus) au produs o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), administrate la șobolan și la maimuța Macacus, irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatiche ale ureei și creatininei), modificări considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare (la șobolan la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuța Macacus la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind produse prin acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, la doze terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

Pentru irbesartan nu s-a evidențiat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Fertilitatea și performanțele privind funcția de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii și femelele de șobolan, chiar la doze orale de irbesartan care provoacă un grad de toxicitate la părinți (de la 50 până la 650 mg/kg și zi), inclusiv mortalitate la doza cea mai mare. Nu au fost observate efecte semnificative în ceea ce privește numărul de corpi luteali, nidări sau feți vii. Irbesartanul nu a afectat supraviețuirea, dezvoltarea sau reproducerea puilor. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la feții de șobolan și iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de șobolan.

Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edeme subcutanate), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Amidon de porumb pregelatinizat

Poloxamer 188

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 14 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 28 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 56 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 98 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 56 x 1 comprimat în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/046/004-006

EU/1/97/046/011

EU/1/97/046/014

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 august 1997

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27 august 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 300 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține irbesartan 300 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 61,50 mg pe comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate albe sau aproape albe, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o față și numărul 2773 inscripționat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aprovel este indicat la adulți pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

De asemenea, este indicat în tratamentul afectării renale la pacienții adulți cu hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip II, în cadrul unei scheme medicamentoase antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza uzuală inițială și de întreținere recomandată este de 150 mg irbesartan, administrată o dată pe zi, cu sau fără alimente. În general, Aprovel în doză de 150 mg irbesartan o dată pe zi asigură un control mai bun al tensiunii arteriale în intervalul de 24 ore, comparativ cu doza de 75 mg irbesartan. Cu toate acestea, se poate lua în considerare inițierea tratamentului cu 75 mg irbesartan pe zi, în special la pacienții hemodializați și la pacienții cu vârsta peste 75 ani.

La pacienții a căror afecțiune este insuficient controlată cu 150 mg irbesartan administrat o dată pe zi, doza de Aprovel poate fi crescută la 300 mg irbesartan sau pot fi asociate alte antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). În mod special, s-a demonstrat că asocierea unui diuretic, cum este hidroclorotiazida, are un efect aditiv cu Aprovel (vezi pct. 4.5).

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul trebuie inițiat cu doza de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, care se crește până la 300 mg irbesartan o dată pe zi, aceasta fiind doza de întreținere cea mai adecvată pentru tratamentul bolii renale.

Beneficiul la nivel renal pentru Aprovel la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 s-a demonstrat pe baza unor studii în care irbesartanul s-a asociat tratamentului cu alte medicamente antihipertensive, după cum a fost necesar, pentru a atinge tensiunea arterială țintă (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții hemodializați trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (75 mg irbesartan) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu există experiență clinică la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Vârstnici

Cu toate că la pacienții cu vârsta peste 75 ani trebuie luată în considerare inițierea tratamentului cu o doză de 75 mg pe zi, ajustarea dozei nu este, de obicei, necesară la persoanele vârstnice.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Aprovel la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile până în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Administrarea concomitentă a Aprovel cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipovolemie: în special după prima doză, poate apărea hipotensiune arterială simptomatică la pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu, consecutive tratamentului intensiv cu diuretice, dietei hiposodate, diareei sau vărsăturilor. Astfel de afecțiuni trebuie corectate înaintea administrării de Aprovel.

Hipertensiune arterială renovasculară: în cazul în care pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. Cu toate că acest risc nu a fost documentat pentru Aprovel, un efect similar trebuie anticipat după administrarea antagoniștilor receptorilor pentru angiotensină II.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când Aprovel este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și creatininei. Nu există experiență privind administrarea Aprovel la pacienți cu transplant renal recent.

Pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală: într-o analiză a rezultatelor unui studiu efectuat la pacienți cu boală renală avansată, efectele irbesartanului, atât asupra evenimentelor renale cât și asupra celor cardiovasculare, nu au fost uniforme în toate subgrupurile. Efectele au apărut mai puțin favorabile, în special, la femei și la subiecții de altă rasă decât cea albă (vezi pct. 5.1).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA): există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Hiperkaliemie: ca și în cazul altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, hiperkaliemia poate să apară în timpul tratamentului cu Aprovel, în special în prezența insuficienței renale, proteinuriei cu semnificație clinică datorată bolii renale diabetice și/sau insuficienței cardiace. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei la pacienții cu risc (vezi pct. 4.5).

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu Aprovel (vezi pct. 4.5).

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea Aprovel.

Generale: la pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficiență renală acută (vezi pct. 4.5). Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea pronunțată a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau cu boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

Așa cum s-a observat și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, irbesartanul și ceilalți antagoniști ai angiotensinei par mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, comparativ cu cei din alte rase, probabil datorită prevalenței mai mari a unor concentrații plasmatiche mici de renină în populația hipertensivă de culoare (vezi pct. 5.1).

Sarcina: tratamentul cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Copii și adolescenți: irbesartanul a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, dar până când vor fi disponibile date suplimentare, datele actuale sunt insuficiente pentru a susține extinderea utilizării la copii (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2).

Lactoză: Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Diuretice și alte antihipertensive: alte antihipertensive pot crește efectele hipotensive ale irbesartanului; cu toate acestea, Aprovel a fost administrat în condiții de siguranță în asociere cu alte antihipertensive, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu cu acțiune de lungă durată și diureticele tiazidice. Tratatamentul anterior cu doze mari de diuretice poate provoca hipovolemie și risc de hipotensiune arterială atunci când se inițiază tratamentul cu Aprovel (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conțin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Suplimente de potasiu și diuretice care economisesc potasiu: pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu, a suplimentelor de potasiu, a substituenților de sare care conțin potasiu sau a altor medicamente care pot crește kaliemia (de exemplu, heparina) poate duce la creșterea kaliemiei și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmaticice și toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. De aceea, această asociere nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii kaliemiei, în special la pacienții cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

Informații suplimentare privind interacțiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influențată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 și în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan în asociere cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Folosirea ARA II nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).
--

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu

excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, tratamentul pacienților care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Aprovel în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Aprovel și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptați nou-născuți sau sugari prematuri.

Nu se cunoaște dacă irbesartanul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la șobolan au evidențiat excreția irbesartanului sau a metaboliților acestuia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolanii tratați și nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinți (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca irbesartanul să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului, pot apărea amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice controlate cu placebo, la pacienți cu hipertensiune arterială, incidența totală a evenimentelor adverse nu a prezentat diferențe între grupul tratat cu irbesartan (56,2%) și grupul la care s-a administrat placebo (56,5%). Întreruperile tratamentului din cauza oricărui eveniment advers, clinic sau paraclinic, au fost mai puțin frecvente la pacienții tratați cu irbesartan (3,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (4,5%). Incidența evenimentelor adverse nu a fost dependentă de doză (în intervalul dozelor recomandate), de sex, vârstă, rasă sau de durata tratamentului.

La pacienții hipertensivi diabetici cu microalbuminurie și funcție renală normală, s-au raportat amețeli ortostatice și hipotensiune arterială ortostatică la 0,5% din pacienți (adică mai puțin frecvent), dar în plus față de placebo.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse care au fost raportate în studiile clinice controlate cu placebo, în cadrul cărora s-a administrat irbesartan la 1965 pacienți. Termenii marcați cu asterisc (*) se referă la reacțiile adverse care au fost raportate suplimentar față de placebo la > 2% din pacienții hipertensivi diabetici, cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse raportate suplimentar după punerea pe piață a medicamentului sunt, de asemenea, enumerate. Aceste reacții provin din raportările spontane.

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută: trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate precum angioedem, erupții cutanate, urticarie, reacție anafilactică, șoc anafilactic

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: hiperkaliemie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, amețeli ortostatice*

Cu frecvență necunoscută: vertij, cefalee

Tulburări acustice și vestibulare

Cu frecvență necunoscută: tinitus

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: tahicardie

Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune ortostatică *

Mai puțin frecvente: hiperemie facială

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: tuse

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață/vărsături

Mai puțin frecvente: diaree, dispepsie/pirozis

Cu frecvență necunoscută: disgeuzie

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: icter

Cu frecvență necunoscută: hepatită, modificări ale funcției hepatice

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: vasculită leucocitoclastică

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: dureri musculo-scheletice*
Cu frecvență necunoscută: artralgie, mialgie (în unele cazuri asociate cu creșterea concentrațiilor plasmatiche de creatin-kinază), crampe musculare

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută: alterarea funcției renale, inclusiv cazuri de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente: disfuncție sexuală

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: fatigabilitate
Mai puțin frecvente: durere toracică

Investigații diagnostice

Foarte frecvente: Hiperkaliemia* a apărut mai frecvent la pacienții diabetici tratați cu irbesartan, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici, cu microalbuminurie și funcție renală normală, hiperkaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) a apărut la 29,4% din pacienții din grupul tratat cu irbesartan în doză de 300 mg și la 22% din pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici, cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică, hiperkaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) s-a observat la 46,3% din pacienții din grupul tratat cu irbesartan și la 26,3% din pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

Frecvente: la subiecții tratați cu irbesartan, s-au observat frecvent (1,7%) creșteri semnificative ale creatin-kinazei plasmatiche. Niciuna dintre aceste creșteri nu s-a asociat cu evenimente musculo-scheletice identificabile clinic. La 1,7% din pacienții hipertensivi cu nefropatie diabetică avansată, tratați cu irbesartan, s-a observat o scădere a valorilor hemoglobinei*, fără semnificație clinică.

Copii și adolescenți

Într-un studiu randomizat care a inclus 318 copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, în faza dublu-orb cu durata de 3 săptămâni au apărut următoarele reacții adverse: cefalee (7,9%), hipotensiune arterială (2,2%), amețeli (1,9%), tuse (0,9%). În perioada deschisă a acestui studiu, cu durata de 26 de săptămâni, cele mai frecvent observate modificări ale testelor de laborator au fost creșterea valorilor creatininei (6,5%) și ale creatin-kinazei la 2% din copiii tratați.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În urma expunerii adulților la doze de până la 900 mg irbesartan/zi, timp de 8 săptămâni, nu s-a evidențiat toxicitate. În caz de supradozaj, manifestările cele mai probabile sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, ca urmare a supradozajului poate să apară și bradicardie. Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Aprovel. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau efectuarea lavajului gastric. Pentru tratamentul supradozajului se poate utiliza cărbune activat. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, codul ATC: C09C A04

Mecanism de acțiune: irbesartanul este un antagonist puternic și selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (tip AT₁), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT₁, indiferent de originea sau de calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT₁) determină creșterea concentrațiilor plasmatică de renină și de angiotensină II și scăderea concentrației plasmatică de aldosteron. Concentrațiile plasmatică ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan administrat în monoterapie, la dozele recomandate. Irbesartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II și care metabolizează și bradikina la metaboliți inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-și exercita activitatea.

Eficacitate clinică

Hipertensiune arterială

Irbesartanul scade tensiunea arterială, cu modificarea minimă a frecvenței cardiace. Scăderea tensiunii arteriale este dependentă de doză, cu o tendință de atingere a fazei de platou la doze peste 300 mg irbesartan, administrate în priză unică zilnică. Dozele cuprinse între 150-300 mg irbesartan, o dată pe zi, scad valorile tensiunii arteriale în clinostatism sau în poziție șezândă, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), în medie cu 8-13/5-8 mm Hg (sistolice/diastolică), scădere care este superioară celei observate după administrarea de placebo.

Reducerea maximă a tensiunii arteriale se obține la 3-6 ore după administrare și efectul antihipertensiv se menține timp de cel puțin 24 ore. După 24 ore, la dozele recomandate, scăderea tensiunii arteriale este încă de 60-70% din scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice și sistolice. O doză zilnică de 150 mg irbesartan, administrată în priză unică, produce efecte similare asupra tensiunii arteriale după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare) și asupra tensiunii arteriale medii pe 24 ore similare cu cele produse de administrarea aceleiași doze zilnice totale, fracționate în două prize.

Efectul antihipertensiv al Aprovel se manifestă în 1-2 săptămâni, efectul maxim fiind observat la 4-6 săptămâni de la inițierea tratamentului. Efectele antihipertensive se mențin în timpul tratamentului de lungă durată. După întreruperea tratamentului, tensiunea arterială revine treptat la valorile inițiale. Întreruperea tratamentului nu declanșează hipertensiune arterială de rebound.

Efectele antihipertensive ale irbesartanului și diureticelor tiazidice sunt aditive. La pacienții la care hipertensiunea arterială nu este controlată în mod adecvat cu irbesartan administrat în monoterapie, asocierea unei doze mici de hidroclorotiazidă (12,5 mg) la irbesartan, în priză unică zilnică, produce o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, comparativ cu placebo, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), de 7-10/3-6 mm Hg (sistolice/diastolică).

Eficacitatea Aprovel nu este influențată de vârstă sau sex. Ca și în cazul altor medicamente care acționează asupra sistemului renin-angiotensină, pacienții hipertensivi de culoare prezintă un răspuns considerabil mai slab la irbesartan administrat în monoterapie. În cazul în care irbesartanul se administrează în asociere cu o doză mică de hidroclorotiazidă (de exemplu, 12,5 mg pe zi), răspunsul antihipertensiv al pacienților de culoare se apropie de cel al pacienților de rasă caucaziană.

Nu există niciun efect semnificativ clinic asupra uricemiei sau uricozuriei.

Copii și adolescenți

Scăderea tensiunii arteriale a fost evaluată prin dozarea controlată a irbesartanului cu 0,5 mg/kg (scăzută), 1,5 mg/kg (medie) și 4,5 mg/kg (ridicată), pe o perioadă de 3 săptămâni, la 318 pacienți hipertensivi sau la cei cu risc (diabet, antecedente familiale de hipertensiune), copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani. La sfârșitul celor trei săptămâni, scăderea medie față de valoarea inițială a variabilei principale de eficacitate, tensiunea arterială sistolică în poziție șezândă (SeSBP) înainte de administrarea dozei următoare, a fost de 11,7 mm Hg (doze scăzute), 9,3 mm Hg (doze medii), 13,2 mm Hg (doze ridicate). Nu au apărut diferențe semnificative între aceste doze. Modificarea medie ajustată a tensiunii arteriale diastolice în poziție șezândă (SeDBP) înainte de administrarea dozei următoare a fost următoarea: 3,8 mm Hg (doze scăzute), 3,2 mm Hg (doze medii), 5,6 mm Hg (doze crescute). După încă o perioadă de două săptămâni, în care pacienții au fost randomizați din nou pentru a li se administra, fie substanță activă, fie placebo, pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat o creștere de 2,4 și 2,0 mm Hg a SeSBP și SeDBP, comparativ cu modificări de +0,1 și, respectiv, -0,3 mm Hg la pacienții tratați cu toate dozele de irbesartan (vezi pct. 4.2).

Hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2, cu boală renală

Studiul „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” evidențiază că irbesartanul încetinește progresia bolii renale la pacienții cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică. IDNT a fost un studiu de morbiditate și mortalitate, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat Aprovel, amlodipină și placebo. Efectele Aprovel pe termen lung (în medie 2,6 ani) asupra progresiei afecțiunii renale și asupra mortalității de orice cauză au fost studiate la 1715 pacienți hipertensivi, cu diabet zaharat de tip 2, proteinurie ≥ 900 mg/zi și creatininemie cuprinsă în intervalul 1,0-3,0 mg/dl. La pacienți s-au administrat doze progresive, în funcție de tolerabilitate, începând cu 75 mg irbesartan până la o doză de întreținere de 300 mg Aprovel, de la 2,5 mg amlodipină până la 10 mg amlodipină sau placebo. În toate grupurile de tratament, pacienților li s-au administrat, în general, 2 până la 4 medicamente antihipertensive (de exemplu, diuretice, beta-blocante, alfa-blocante) pentru a ajunge la tensiunea arterială predefinită drept țintă, de $\leq 135/85$ mm Hg sau la o scădere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice, dacă valoarea inițială a acesteia era > 160 mm Hg. Șaizeci la sută (60%) dintre pacienții din grupul placebo au atins această valoare a tensiunii arteriale țintă, iar din grupurile irbesartan și amlodipină 76% și, respectiv, 78%. În obiectivul primar combinat, irbesartanul a redus semnificativ riscul relativ, constând în dublarea valorilor creatininemiei, stadiul final al nefropatiei (SFN) sau mortalitatea de orice cauză. Aproximativ 33% din pacienții din grupul cu irbesartan au atins obiectivul primar combinat renal, comparativ cu 39% și 41% în grupurile placebo și, respectiv, amlodipină [reducerea riscului relativ cu 20% comparativ cu placebo ($p = 0,024$) și reducerea riscului relativ cu 23% comparativ cu amlodipina ($p = 0,006$)]. La analiza componentelor individuale ale obiectivului primar, nu s-a observat niciun efect asupra mortalității de orice cauză, în timp ce s-a observat o tendință pozitivă de reducere a SFN și o reducere semnificativă în ceea ce privește dublarea valorii creatininemiei.

Efectul tratamentului a fost evaluat pentru subgrupuri care au ținut cont de sex, rasă, vârstă, durata bolii diabetice, valorile inițiale ale tensiunii arteriale, creatininemiei și albuminuriei. În subgrupurile alcătuite din femei și din pacienți de culoare, care au reprezentat 32% și, respectiv, 26% din populația totală studiată, nu s-a evidențiat un beneficiu renal, cu toate că intervalele de încredere nu l-au exclus. De asemenea, pentru obiectivul secundar, constituit din evenimente cardiovasculare letale și non-letale, nu au existat diferențe între cele trei grupuri din populația totală studiată, cu toate că s-a constatat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal la femei și o scădere a incidenței infarctului miocardic non-letal la bărbați, în grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu placebo. La

femeile din grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu amlodipină, s-a observat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal și a accidentului vascular cerebral, în timp ce spitalizarea impusă de insuficiența cardiacă a fost redusă în populația totală studiată. Cu toate acestea, nu s-a stabilit nicio explicație adecvată pentru aceste constatări la femei.

Studiul „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” evidențiază că irbesartanul în doză de 300 mg întârzie progresia către proteinurie cu semnificație clinică la pacienții cu microalbuminurie. IRMA 2 a fost un studiu de morbiditate, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 590 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, microalbuminurie (30-300 mg/zi) și funcție renală normală (creatininemie $\leq 1,5$ mg/dl la bărbați și $< 1,1$ mg/dl la femei). Studiul a evaluat efectele Aprovel pe termen lung (2 ani) asupra progresiei către proteinurie cu semnificație clinică – rata excreției urinare a albuminei (REUA) > 300 mg/zi și o creștere a REUA cu cel puțin 30% din valoarea inițială. Tensiunea arterială predefinită drept țintă a fost $\leq 135/85$ mm Hg. Dacă a fost necesar, s-au adăugat medicamente antihipertensive suplimentare (excluzând inhibitorii ECA, antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II și blocanții dihidropiridinici ai canalelor de calciu), pentru a ajuta la atingerea tensiunii arteriale țintă. În timp ce, la toate grupurile de tratament, s-au atins valori similare ale tensiunii arteriale, mai puțini au fost pacienții care au atins obiectivul final de proteinurie cu semnificație clinică în grupul irbesartan 300 mg (5,2%) comparativ cu grupurile placebo (14,9%) sau irbesartan 150 mg (9,7%), demonstrându-se astfel o reducere a riscului relativ cu 70% comparativ cu placebo ($p = 0,0004$) pentru doza mai mare. Pe parcursul primelor trei luni de tratament nu s-a observat o ameliorare concomitentă a ratei filtrării glomerulare (RFG). Încetinirea progresiei către proteinurie cu semnificație clinică a fost evidentă încă din primele trei luni de tratament și a continuat pe parcursul perioadei de 2 ani. Revenirea la albuminurie normală (< 30 mg/zi) a fost mai frecventă în grupul cu Aprovel 300 mg (34%), comparativ cu grupul cu placebo (21%).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în

cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Irbesartanul este bine absorbit după administrarea orală: studiile de biodisponibilitate absolută au determinat valori de aproximativ 60-80%. Administrarea concomitentă cu alimentele nu influențează semnificativ biodisponibilitatea irbesartanului.

Distributie

Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 96%, cu o legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție este de 53-93 l.

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , 80-85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului nemodificat. Irbesartanul este metabolizat hepatic prin glucurono-conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este glucuronatul de irbesartan (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* au evidențiat că irbesartanul este oxidat în principal de izoenzima CYP2C9 a citocromului P450, izoenzima CYP3A4 având un efect neglijabil.

Liniaritate/non-liniaritate

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică lineară, proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 mg și 600 mg. S-a observat o creștere mai mică decât cea proporțională a absorbției orale, la doze mai mari de 600 mg irbesartan (dublul dozei maxime recomandate); mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Concentrațiile plasmatică maxime se ating la 1,5-2 ore după administrarea orală. Clearance-ul total și cel renal sunt de 157-176 ml/minut și, respectiv, de 3-3,5 ml/minut. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la inițierea unei scheme de tratament cu administrare în priză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%) după administrări repetate de doze unice zilnice. Într-un studiu, la femeile hipertensive, s-au observat concentrații plasmatică de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) și ale concentrației plasmatică maxime (C_{\max}) pentru irbesartan au fost ceva mai mari la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani), comparativ cu subiecții tineri (18-40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice.

Eliminare

Irbesartanul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară și renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , aproximativ 20% din radioactivitate se regăsește în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 2% din doză se excretă în urină, sub formă de irbesartan nemodificat.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica irbesartanului s-a evaluat la 23 de copii hipertensivi, după administrarea unor doze zilnice unice și multiple (2 mg irbesartan/kg), până la doza maximă zilnică de 150 mg irbesartan timp de patru săptămâni. Dintre cei 23 de copii, 21 au fost evaluați prin comparație cu farmacocinetica de la adult (doisprezece copii peste 12 ani, nouă copii cu vârsta între 6 și 12 ani). Rezultatele au evidențiat că C_{\max} , ASC și vitezele clearance-ului au fost comparabile cu cele observate la pacienții adulți la care

s-a administrat 150 mg irbesartan zilnic. O acumulare limitată de irbesartan (18%) în plasmă s-a observat în urma administrării repetate în doze unice zilnice.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ.

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

La dozele relevante clinic nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau toxicitate de organ țintă. În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuța Macacus) au produs o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), administrate la șobolan și la maimuța Macacus, irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatiche ale ureei și creatininei), modificări considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare (la șobolan la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuța Macacus la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind produse prin acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, la doze terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

Pentru irbesartan nu s-a evidențiat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Fertilitatea și performanțele privind funcția de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii și femelele de șobolan, chiar la doze orale de irbesartan care provoacă un grad de toxicitate la părinți (de la 50 până la 650 mg/kg și zi), inclusiv mortalitate la doza cea mai mare. Nu au fost observate efecte semnificative în ceea ce privește numărul de corpi luteali, nidări sau feți vii. Irbesartanul nu a afectat supraviețuirea, dezvoltarea sau reproducerea puilor. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la feții de șobolan și iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de șobolan.

Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edeme subcutanate), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Amidon de porumb pregelatinizat

Poloxamer 188

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 14 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 28 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 56 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 98 comprimate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 56 x 1 comprimat în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/046/007-009

EU/1/97/046/012

EU/1/97/046/015

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 august 1997

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27 august 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 75 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține irbesartan 75 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 25,50 mg pe comprimat filmat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate albe sau aproape albe, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o față și numărul 2871 inscripționat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aprovel este indicat la adulți pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

De asemenea, este indicat în tratamentul afectării renale la pacienții adulți cu hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip II, în cadrul unei scheme medicamentoase antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza uzuală inițială și de întreținere recomandată este de 150 mg irbesartan, administrată o dată pe zi, cu sau fără alimente. În general, Aprovel în doză de 150 mg irbesartan o dată pe zi asigură un control mai bun al tensiunii arteriale în intervalul de 24 ore, comparativ cu doza de 75 mg irbesartan. Cu toate acestea, se poate lua în considerare inițierea tratamentului cu 75 mg irbesartan pe zi, în special la pacienții hemodializați și la pacienții cu vârsta peste 75 ani.

La pacienții a căror afecțiune este insuficient controlată cu 150 mg irbesartan administrat o dată pe zi, doza de Aprovel poate fi crescută la 300 mg irbesartan sau pot fi asociate alte antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). În mod special, s-a demonstrat că asocierea unui diuretic, cum este hidroclorotiazida, are un efect aditiv cu Aprovel (vezi pct. 4.5).

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul trebuie inițiat cu doza de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, care se crește până la 300 mg irbesartan o dată pe zi, aceasta fiind doza de întreținere cea mai adecvată pentru tratamentul bolii renale.

Beneficiul la nivel renal pentru Aprovel la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 s-a demonstrat pe baza unor studii în care irbesartanul s-a asociat tratamentului cu alte medicamente antihipertensive, după cum a fost necesar, pentru a atinge tensiunea arterială țintă (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții hemodializați trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (75 mg irbesartan) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu există experiență clinică la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Vârstnici

Cu toate că la pacienții cu vârsta peste 75 ani trebuie luată în considerare inițierea tratamentului cu o doză de 75 mg pe zi, ajustarea dozei nu este, de obicei, necesară la persoanele vârstnice.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Aprovel la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile până în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Administrarea concomitentă a Aprovel cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipovolemie: în special după prima doză, poate apărea hipotensiune arterială simptomatică la pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu, consecutive tratamentului intensiv cu diuretice, dietei hiposodate, diareei sau vărsăturilor. Astfel de afecțiuni trebuie corectate înaintea administrării de Aprovel.

Hipertensiune arterială renovasculară: în cazul în care pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. Cu toate că acest risc nu a fost documentat pentru Aprovel, un efect similar trebuie anticipat după administrarea antagoniștilor receptorilor pentru angiotensină II.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când Aprovel este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și creatininei. Nu există experiență privind administrarea Aprovel la pacienți cu transplant renal recent.

Pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală: într-o analiză a rezultatelor unui studiu efectuat la pacienți cu boală renală avansată, efectele irbesartanului, atât asupra evenimentelor renale

cât și asupra celor cardiovasculare, nu au fost uniforme în toate subgrupurile. Efectele au apărut mai puțin favorabile, în special, la femei și la subiecții de altă rasă decât cea albă (vezi pct. 5.1).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA): există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Hiperkaliemie: ca și în cazul altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, hiperkaliemia poate să apară în timpul tratamentului cu Aprovel, în special în prezența insuficienței renale, proteinuriei cu semnificație clinică datorată bolii renale diabetice și/sau insuficienței cardiace. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei la pacienții cu risc (vezi pct. 4.5).

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu Aprovel (vezi pct. 4.5).

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea Aprovel.

Generale: la pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficiență renală acută (vezi pct. 4.5). Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea pronunțată a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau cu boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

Așa cum s-a observat și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, irbesartanul și ceilalți antagoniști ai angiotensinei par mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, comparativ cu cei din alte rase, probabil datorită prevalenței mai mari a unor concentrații plasmatiche mici de renină în populația hipertensivă de culoare (vezi pct. 5.1).

Sarcina: tratamentul cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Copii și adolescenți: irbesartanul a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, dar până când vor fi disponibile date suplimentare, datele actuale sunt insuficiente pentru a susține extinderea utilizării la copii (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2).

Lactoză: Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Diuretice și alte antihipertensive: alte antihipertensive pot crește efectele hipotensive ale irbesartanului; cu toate acestea, Aprovel a fost administrat în condiții de siguranță în asociere cu alte antihipertensive, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu cu acțiune de lungă durată și diureticele tiazidice. Tratatamentul anterior cu doze mari de diuretice poate provoca hipovolemie și risc de hipotensiune arterială atunci când se inițiază tratamentul cu Aprovel (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conțin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Suplimente de potasiu și diuretice care economisesc potasiu: pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu, a suplimentelor de potasiu, a substituenților de sare care conțin potasiu sau a altor medicamente care pot crește kaliemia (de exemplu, heparina) poate duce la creșterea kaliemiei și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmaticice și toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. De aceea, această asociere nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii kaliemiei, în special la pacienții cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

Informații suplimentare privind interacțiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influențată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 și în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan în asociere cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Folosirea ARA II nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).
--

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu

excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, tratamentul pacienților care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Aprovel în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Aprovel și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptați nou-născuți sau sugari prematuri.

Nu se cunoaște dacă irbesartanul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la șobolan au evidențiat excreția irbesartanului sau a metaboliților acestuia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolanii tratați și nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinți (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca irbesartanul să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului, pot apărea amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice controlate cu placebo, la pacienți cu hipertensiune arterială, incidența totală a evenimentelor adverse nu a prezentat diferențe între grupul tratat cu irbesartan (56,2%) și grupul la care s-a administrat placebo (56,5%). Întreruperile tratamentului din cauza oricărui eveniment advers, clinic sau paraclinic, au fost mai puțin frecvente la pacienții tratați cu irbesartan (3,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (4,5%). Incidența evenimentelor adverse nu a fost dependentă de doză (în intervalul dozelor recomandate), de sex, vârstă, rasă sau de durata tratamentului.

La pacienții hipertensivi diabetici cu microalbuminurie și funcție renală normală, s-au raportat amețeli ortostatice și hipotensiune arterială ortostatică la 0,5% din pacienți (adică mai puțin frecvent), dar în plus față de placebo.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse care au fost raportate în studiile clinice controlate cu placebo, în cadrul cărora s-a administrat irbesartan la 1965 pacienți. Termenii marcați cu asterisc (*) se referă la reacțiile adverse care au fost raportate suplimentar față de placebo la > 2% din pacienții hipertensivi diabetici, cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse raportate suplimentar după punerea pe piață a medicamentului sunt, de asemenea, enumerate. Aceste reacții provin din raportările spontane.

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută: trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate precum angioedem, erupții cutanate, urticarie, reacție anafilactică, șoc anafilactic

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: hiperkaliemie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, amețeli ortostatice*

Cu frecvență necunoscută: vertij, cefalee

Tulburări acustice și vestibulare

Cu frecvență necunoscută: tinitus

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: tahicardie

Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune ortostatică *

Mai puțin frecvente: hiperemie facială

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: tuse

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață/vărsături

Mai puțin frecvente: diaree, dispepsie/pirozis

Cu frecvență necunoscută: disgeuzie

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: icter

Cu frecvență necunoscută: hepatită, modificări ale funcției hepatice

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: vasculită leucocitoclastică

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: dureri musculo-scheletice*
Cu frecvență necunoscută: artralgie, mialgie (în unele cazuri asociate cu creșterea concentrațiilor plasmatiche de creatin-kinază), crampe musculare

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută: alterarea funcției renale, inclusiv cazuri de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente: disfuncție sexuală

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: fatigabilitate
Mai puțin frecvente: durere toracică

Investigații diagnostice

Foarte frecvente: Hiperkaliemia* a apărut mai frecvent la pacienții diabetici tratați cu irbesartan, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici, cu microalbuminurie și funcție renală normală, hiperkaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) a apărut la 29,4% din pacienții din grupul tratat cu irbesartan în doză de 300 mg și la 22% din pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici, cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică, hiperkaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) s-a observat la 46,3% din pacienții din grupul tratat cu irbesartan și la 26,3% din pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

Frecvente: la subiecții tratați cu irbesartan, s-au observat frecvent (1,7%) creșteri semnificative ale creatin-kinazei plasmatiche. Niciuna dintre aceste creșteri nu s-a asociat cu evenimente musculo-scheletice identificabile clinic. La 1,7% din pacienții hipertensivi cu nefropatie diabetică avansată, tratați cu irbesartan, s-a observat o scădere a valorilor hemoglobinei*, fără semnificație clinică.

Copii și adolescenți

Într-un studiu randomizat care a inclus 318 copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, în faza dublu-orb cu durata de 3 săptămâni au apărut următoarele reacții adverse: cefalee (7,9%), hipotensiune arterială (2,2%), amețeli (1,9%), tuse (0,9%). În perioada deschisă a acestui studiu, cu durata de 26 de săptămâni, cele mai frecvent observate modificări ale testelor de laborator au fost creșterea valorilor creatininei (6,5%) și ale creatin-kinazei la 2% din copiii tratați.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În urma expunerii adulților la doze de până la 900 mg irbesartan/zi, timp de 8 săptămâni, nu s-a evidențiat toxicitate. În caz de supradozaj, manifestările cele mai probabile sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, ca urmare a supradozajului poate să apară și bradicardie. Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Aprovel. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau efectuarea lavajului gastric. Pentru tratamentul supradozajului se poate utiliza cărbune activat. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, codul ATC: C09C A04

Mecanism de acțiune: Irbesartanul este un antagonist puternic și selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (tip AT₁), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT₁, indiferent de originea sau de calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT₁) determină creșterea concentrațiilor plasmatiche de renină și de angiotensină II și scăderea concentrației plasmatiche de aldosteron. Concentrațiile plasmatiche ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan administrat în monoterapie, la dozele recomandate. Irbesartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II și care metabolizează și bradikina la metaboliți inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-și exercita activitatea.

Eficacitate clinică

Hipertensiune arterială

Irbesartanul scade tensiunea arterială, cu modificarea minimă a frecvenței cardiace. Scăderea tensiunii arteriale este dependentă de doză, cu o tendință de atingere a fazei de platou la doze peste 300 mg irbesartan, administrate în priză unică zilnică. Dozele cuprinse între 150-300 mg irbesartan, o dată pe zi, scad valorile tensiunii arteriale în clinostatism sau în poziție șezândă, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), în medie cu 8-13/5-8 mm Hg (sistolice/diastolice), scădere care este superioară celei observate după administrarea de placebo.

Reducerea maximă a tensiunii arteriale se obține la 3-6 ore după administrare și efectul antihipertensiv se menține timp de cel puțin 24 ore. După 24 ore, la dozele recomandate, scăderea tensiunii arteriale este încă de 60-70% din scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice și sistolice. O doză zilnică de 150 mg irbesartan, administrată în priză unică, produce efecte similare asupra tensiunii arteriale după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare) și asupra tensiunii arteriale medii pe 24 ore similare cu cele produse de administrarea aceleiași doze zilnice totale, fracționate în două prize.

Efectul antihipertensiv al Aprovel se manifestă în 1-2 săptămâni, efectul maxim fiind observat la 4-6 săptămâni de la inițierea tratamentului. Efectele antihipertensive se mențin în timpul tratamentului de lungă durată. După întreruperea tratamentului, tensiunea arterială revine treptat la valorile inițiale. Întreruperea tratamentului nu declanșează hipertensiune arterială de rebound.

Efectele antihipertensive ale irbesartanului și diureticelor tiazidice sunt aditive. La pacienții la care hipertensiunea arterială nu este controlată în mod adecvat cu irbesartan administrat în monoterapie, asocierea unei doze mici de hidroclorotiazidă (12,5 mg) la irbesartan, în priză unică zilnică, produce o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, comparativ cu placebo, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), de 7-10/3-6 mm Hg (sistolice/diastolice).

Eficacitatea Aprovel nu este influențată de vârstă sau sex. Ca și în cazul altor medicamente care acționează asupra sistemul renină-angiotensină, pacienții hipertensivi de culoare prezintă un răspuns considerabil mai slab la irbesartan administrat în monoterapie. În cazul în care irbesartanul se administrează în asociere cu o doză mică de hidroclorotiazidă (de exemplu, 12,5 mg pe zi), răspunsul antihipertensiv al pacienților de culoare se apropie de cel al pacienților de rasă caucaziană. Nu există niciun efect semnificativ clinic asupra uricemiei sau uricozuriei.

Copii și adolescenți

Scăderea tensiunii arteriale a fost evaluată prin dozarea controlată a irbesartanului cu 0,5 mg/kg (scăzută), 1,5 mg/kg (medie) și 4,5 mg/kg (ridicată), pe o perioadă de 3 săptămâni, la 318 pacienți hipertensivi sau la cei cu risc (diabet, antecedente familiale de hipertensiune), copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani. La sfârșitul celor trei săptămâni, scăderea medie față de valoarea inițială a variabilei principale de eficacitate, tensiunea arterială sistolică în poziție șezândă (SeSBP) înainte de administrarea dozei următoare, a fost de 11,7 mm Hg (doze scăzute), 9,3 mm Hg (doze medii), 13,2 mm Hg (doze ridicate). Nu au apărut diferențe semnificative între aceste doze. Modificarea medie ajustată a tensiunii arteriale diastolice în poziție șezândă (SeDBP) înainte de administrarea dozei următoare a fost următoarea: 3,8 mm Hg (doze scăzute), 3,2 mm Hg (doze medii), 5,6 mm Hg (doze crescute). După încă o perioadă de două săptămâni, în care pacienții au fost randomizați din nou pentru a li se administra, fie substanță activă, fie placebo, pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat o creștere de 2,4 și 2,0 mm Hg a SeSBP și SeDBP, comparativ cu modificări de +0,1 și, respectiv, -0,3 mm Hg la pacienții tratați cu toate dozele de irbesartan (vezi pct. 4.2).

Hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2, cu boală renală

Studiul „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” evidențiază că irbesartanul încetinește progresia bolii renale la pacienții cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică. IDNT a fost un studiu de morbiditate și mortalitate, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat Aprovel, amlodipină și placebo. Efectele Aprovel pe termen lung (în medie 2,6 ani) asupra progresiei afecțiunii renale și asupra mortalității de orice cauză au fost studiate la 1715 pacienți hipertensivi, cu diabet zaharat de tip 2, proteinurie ≥ 900 mg/zi și creatininemie cuprinsă în intervalul 1,0-3,0 mg/dl. La pacienți s-au administrat doze progresive, în funcție de tolerabilitate, începând cu 75 mg irbesartan până la o doză de întreținere de 300 mg Aprovel, de la 2,5 mg amlodipină până la 10 mg amlodipină sau placebo. În toate grupurile de tratament, pacienților li s-au administrat, în general, 2 până la 4 medicamente antihipertensive (de exemplu, diuretice, beta-blocante, alfa-blocante) pentru a ajunge la tensiunea arterială predefinită drept țintă, de $\leq 135/85$ mm Hg sau la o scădere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice, dacă valoarea inițială a acesteia era > 160 mm Hg. Șaizeci la sută (60%) dintre pacienții din grupul placebo au atins această valoare a tensiunii arteriale țintă, iar din grupurile irbesartan și amlodipină 76% și, respectiv, 78%. În obiectivul primar combinat, irbesartanul a redus semnificativ riscul relativ, constând în dublarea valorilor creatininemiei, stadiul final al nefropatiei (SFN) sau mortalitatea de orice cauză. Aproximativ 33% din pacienții din grupul cu irbesartan au atins obiectivul primar combinat renal, comparativ cu 39% și 41% în grupurile placebo și, respectiv, amlodipină [reducerea riscului relativ cu 20% comparativ cu placebo ($p = 0,024$) și reducerea riscului relativ cu 23% comparativ cu amlodipina ($p = 0,006$)]. La analiza componentelor individuale ale obiectivului primar, nu s-a observat niciun efect asupra mortalității de orice cauză, în timp ce s-a observat o tendință pozitivă de reducere a SFN și o reducere semnificativă în ceea ce privește dublarea valorii creatininemiei.

Efectul tratamentului a fost evaluat pentru subgrupuri care au ținut cont de sex, rasă, vârstă, durata bolii diabetice, valorile inițiale ale tensiunii arteriale, creatininemiei și albuminuriei. În subgrupurile alcătuite din femei și din pacienți de culoare, care au reprezentat 32% și, respectiv, 26% din populația totală studiată, nu s-a evidențiat un beneficiu renal, cu toate că intervalele de încredere nu l-au exclus. De asemenea, pentru obiectivul secundar, constituit din evenimente cardiovasculare letale și non-letale, nu au existat diferențe între cele trei grupuri din populația totală studiată, cu toate că s-a constatat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal la femei și o scădere a incidenței infarctului miocardic non-letal la bărbați, în grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu placebo. La

femeile din grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu amlodipină, s-a observat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal și a accidentului vascular cerebral, în timp ce spitalizarea impusă de insuficiența cardiacă a fost redusă în populația totală studiată. Cu toate acestea, nu s-a stabilit nicio explicație adecvată pentru aceste constatări la femei.

Studiul „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” evidențiază că irbesartanul în doză de 300 mg întârzie progresia către proteinurie cu semnificație clinică la pacienții cu microalbuminurie. IRMA 2 a fost un studiu de morbiditate, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 590 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, microalbuminurie (30-300 mg/zi) și funcție renală normală (creatininemie $\leq 1,5$ mg/dl la bărbați și $< 1,1$ mg/dl la femei). Studiul a evaluat efectele Aprovel pe termen lung (2 ani) asupra progresiei către proteinurie cu semnificație clinică – rata excreției urinare a albuminei (REUA) > 300 mg/zi și o creștere a REUA cu cel puțin 30% din valoarea inițială. Tensiunea arterială predefinită drept țintă a fost $\leq 135/85$ mm Hg. Dacă a fost necesar, s-au adăugat medicamente antihipertensive suplimentare (excluzând inhibitorii ECA, antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II și blocanții dihidropiridinici ai canalelor de calciu), pentru a ajuta la atingerea tensiunii arteriale țintă. În timp ce, la toate grupurile de tratament, s-au atins valori similare ale tensiunii arteriale, mai puțini au fost pacienții care au atins obiectivul final de proteinurie cu semnificație clinică în grupul irbesartan 300 mg (5,2%) comparativ cu grupurile placebo (14,9%) sau irbesartan 150 mg (9,7%), demonstrându-se astfel o reducere a riscului relativ cu 70% comparativ cu placebo ($p = 0,0004$) pentru doza mai mare. Pe parcursul primelor trei luni de tratament nu s-a observat o ameliorare concomitentă a ratei filtrării glomerulare (RFG). Încetinirea progresiei către proteinurie cu semnificație clinică a fost evidentă încă din primele trei luni de tratament și a continuat pe parcursul perioadei de 2 ani. Revenirea la albuminurie normală (< 30 mg/zi) a fost mai frecventă în grupul cu Aprovel 300 mg (34%), comparativ cu grupul cu placebo (21%).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asocieră cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II. Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în

cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Irbesartanul este bine absorbit după administrarea orală: studiile de biodisponibilitate absolută au determinat valori de aproximativ 60-80%. Administrarea concomitentă cu alimentele nu influențează semnificativ biodisponibilitatea irbesartanului.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 96%, cu o legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție este de 53-93 l.

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , 80-85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului nemodificat. Irbesartanul este metabolizat hepatic prin glucurono-conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este glucuronatul de irbesartan (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* au evidențiat că irbesartanul este oxidat în principal de izoenzima CYP2C9 a citocromului P450, izoenzima CYP3A4 având un efect neglijabil.

Liniaritate/non-liniaritate

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică lineară, proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 mg și 600 mg. S-a observat o creștere mai mică decât cea proporțională a absorbției orale, la doze mai mari de 600 mg irbesartan (dublul dozei maxime recomandate); mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Concentrațiile plasmatică maxime se ating la 1,5-2 ore după administrarea orală. Clearance-ul total și cel renal sunt de 157-176 ml/minut și, respectiv, de 3-3,5 ml/minut. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la inițierea unei scheme de tratament cu administrare în priză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%) după administrări repetate de doze unice zilnice. Într-un studiu, la femeile hipertensive, s-au observat concentrații plasmatică de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) și ale concentrației plasmatică maxime (C_{\max}) pentru irbesartan au fost ceva mai mari la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani), comparativ cu subiecții tineri (18-40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice.

Eliminare

Irbesartanul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară și renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , aproximativ 20% din radioactivitate se regăsește în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 2% din doză se excretă în urină, sub formă de irbesartan nemodificat.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica irbesartanului s-a evaluat la 23 de copii hipertensivi, după administrarea unor doze zilnice unice și multiple (2 mg irbesartan/kg), până la doza maximă zilnică de 150 mg irbesartan timp de patru săptămâni. Dintre cei 23 de copii, 21 au fost evaluați prin comparație cu farmacocinetica de la adult (doisprezece copii peste 12 ani, nouă copii cu vârsta între 6 și 12 ani). Rezultatele au evidențiat că C_{\max} , ASC și vitezele clearance-ului au fost comparabile cu cele observate la pacienții adulți la care

s-a administrat 150 mg irbesartan zilnic. O acumulare limitată de irbesartan (18%) în plasmă s-a observat în urma administrării repetate în doze unice zilnice.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ.

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

La dozele relevante clinic nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau toxicitate de organ țintă. În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuța *Macacus*) au produs o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), administrate la șobolan și la maimuța *Macacus*, irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatiche ale ureei și creatininei), modificări considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare (la șobolan la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuța *Macacus* la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind produse prin acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, la doze terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

Pentru irbesartan nu s-a evidențiat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Fertilitatea și performanțele privind funcția de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii și femelele de șobolan, chiar la doze orale de irbesartan care provoacă un grad de toxicitate la părinți (de la 50 până la 650 mg/kg și zi), inclusiv mortalitate la doza cea mai mare. Nu au fost observate efecte semnificative în ceea ce privește numărul de corpi luteali, nidări sau feți vii. Irbesartanul nu a afectat supraviețuirea, dezvoltarea sau reproducerea puilor. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la feții de șobolan și iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de șobolan.

Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edeme subcutanate), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Hipromeloză

Dioxid de siliciu

Stearat de magneziu.

Film:
Lactoză monohidrat
Hipromeloză
Dioxid de titan
Macrogol 3000
Ceară Carnauba.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 14 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 28 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 30 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 56 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 84 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 90 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 98 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 56 x 1 comprimat filmat în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 august 1997

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27 august 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține irbesartan 150 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 51,00 mg pe comprimat filmat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate albe sau aproape albe, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o față și numărul 2872 inscripționat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aprovel este indicat la adulți pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

De asemenea, este indicat în tratamentul afectării renale la pacienții adulți cu hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip II, în cadrul unei scheme medicamentoase antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza uzuală inițială și de întreținere recomandată este de 150 mg irbesartan, administrată o dată pe zi, cu sau fără alimente. În general, Aprovel în doză de 150 mg irbesartan o dată pe zi asigură un control mai bun al tensiunii arteriale în intervalul de 24 ore, comparativ cu doza de 75 mg irbesartan. Cu toate acestea, se poate lua în considerare inițierea tratamentului cu 75 mg irbesartan pe zi, în special la pacienții hemodializați și la pacienții cu vârsta peste 75 ani.

La pacienții a căror afecțiune este insuficient controlată cu 150 mg irbesartan administrat o dată pe zi, doza de Aprovel poate fi crescută la 300 mg irbesartan sau pot fi asociate alte antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). În mod special, s-a demonstrat că asocierea unui diuretic, cum este hidroclorotiazida, are un efect aditiv cu Aprovel (vezi pct. 4.5).

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul trebuie inițiat cu doza de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, care se crește până la 300 mg irbesartan o dată pe zi, aceasta fiind doza de întreținere cea mai adecvată pentru tratamentul bolii renale.

Beneficiul la nivel renal pentru Aprovel la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 s-a demonstrat pe baza unor studii în care irbesartanul s-a asociat tratamentului cu alte medicamente antihipertensive, după cum a fost necesar, pentru a atinge tensiunea arterială țintă (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții hemodializați trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (75 mg irbesartan) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu există experiență clinică la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Vârstnici

Cu toate că la pacienții cu vârsta peste 75 ani trebuie luată în considerare inițierea tratamentului cu o doză de 75 mg pe zi, ajustarea dozei nu este, de obicei, necesară la persoanele vârstnice.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Aprovel la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile până în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Administrarea concomitentă a Aprovel cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipovolemie: în special după prima doză, poate apărea hipotensiune arterială simptomatică la pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu, consecutive tratamentului intensiv cu diuretice, dietei hiposodate, diareei sau vărsăturilor. Astfel de afecțiuni trebuie corectate înaintea administrării de Aprovel.

Hipertensiune arterială renovasculară: în cazul în care pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. Cu toate că acest risc nu a fost documentat pentru Aprovel, un efect similar trebuie anticipat după administrarea antagoniștilor receptorilor pentru angiotensină II.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când Aprovel este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și creatininei. Nu există experiență privind administrarea Aprovel la pacienți cu transplant renal recent.

Pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală: într-o analiză a rezultatelor unui studiu efectuat la pacienți cu boală renală avansată, efectele irbesartanului, atât asupra evenimentelor renale

cât și asupra celor cardiovasculare, nu au fost uniforme în toate subgrupurile. Efectele au apărut mai puțin favorabile, în special, la femei și la subiecții de altă rasă decât cea albă (vezi pct. 5.1).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA): există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Hiperkaliemie: ca și în cazul altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, hiperkaliemia poate să apară în timpul tratamentului cu Aprovel, în special în prezența insuficienței renale, proteinuriei cu semnificație clinică datorată bolii renale diabetice și/sau insuficienței cardiace. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei la pacienții cu risc (vezi pct. 4.5).

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu Aprovel (vezi pct. 4.5).

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea Aprovel.

Generale: la pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficiență renală acută (vezi pct. 4.5). Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea pronunțată a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau cu boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

Așa cum s-a observat și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, irbesartanul și ceilalți antagoniști ai angiotensinei par mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, comparativ cu cei din alte rase, probabil datorită prevalenței mai mari a unor concentrații plasmatiche mici de renină în populația hipertensivă de culoare (vezi pct. 5.1).

Sarcina: tratamentul cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Copii și adolescenți: irbesartanul a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, dar până când vor fi disponibile date suplimentare, datele actuale sunt insuficiente pentru a susține extinderea utilizării la copii (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2).

Lactoză: Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Diuretice și alte antihipertensive: alte antihipertensive pot crește efectele hipotensive ale irbesartanului; cu toate acestea, Aprovel a fost administrat în condiții de siguranță în asociere cu alte antihipertensive, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu cu acțiune de lungă durată și diureticele tiazidice. Tratatamentul anterior cu doze mari de diuretice poate provoca hipovolemie și risc de hipotensiune arterială atunci când se inițiază tratamentul cu Aprovel (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conțin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Suplimente de potasiu și diuretice care economisesc potasiu: pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu, a suplimentelor de potasiu, a substituenților de sare care conțin potasiu sau a altor medicamente care pot crește kaliemia (de exemplu, heparina) poate duce la creșterea kaliemiei și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmaticice și toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. De aceea, această asociere nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii kaliemiei, în special la pacienții cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

Informații suplimentare privind interacțiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influențată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 și în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan în asociere cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Folosirea ARA II nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).
--

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu

excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, tratamentul pacienților care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Aprovel în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Aprovel și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptați nou-născuți sau sugari prematuri.

Nu se cunoaște dacă irbesartanul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la șobolan au evidențiat excreția irbesartanului sau a metaboliților acestuia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolanii tratați și nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinți (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca irbesartanul să afecteze capacitatea de conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului, pot apărea amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice controlate cu placebo, la pacienți cu hipertensiune arterială, incidența totală a evenimentelor adverse nu a prezentat diferențe între grupul tratat cu irbesartan (56,2%) și grupul la care s-a administrat placebo (56,5%). Întreruperile tratamentului din cauza oricărui eveniment advers, clinic sau paraclinic, au fost mai puțin frecvente la pacienții tratați cu irbesartan (3,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (4,5%). Incidența evenimentelor adverse nu a fost dependentă de doză (în intervalul dozelor recomandate), de sex, vârstă, rasă sau de durata tratamentului.

La pacienții hipertensivi diabetici cu microalbuminurie și funcție renală normală, s-au raportat amețeli ortostatice și hipotensiune arterială ortostatică la 0,5% din pacienți (adică mai puțin frecvent), dar în plus față de placebo.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse care au fost raportate în studiile clinice controlate cu placebo, în cadrul cărora s-a administrat irbesartan la 1965 pacienți. Termenii marcați cu asterisc (*) se referă la reacțiile adverse care au fost raportate suplimentar față de placebo la > 2% din pacienții hipertensivi diabetici, cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse raportate suplimentar după punerea pe piață a medicamentului sunt, de asemenea, enumerate. Aceste reacții provin din raportările spontane.

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută: trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate precum angioedem, erupții cutanate, urticarie, reacție anafilactică, șoc anafilactic

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: hiperkaliemie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, amețeli ortostatice*

Cu frecvență necunoscută: vertij, cefalee

Tulburări acustice și vestibulare

Cu frecvență necunoscută: tinitus

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: tahicardie

Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune ortostatică *

Mai puțin frecvente: hiperemie facială

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: tuse

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață/vărsături

Mai puțin frecvente: diaree, dispepsie/pirozis

Cu frecvență necunoscută: disgeuzie

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: icter

Cu frecvență necunoscută: hepatită, modificări ale funcției hepatice

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: vasculită leucocitoclastică

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: dureri musculo-scheletice*
Cu frecvență necunoscută: artralgie, mialgie (în unele cazuri asociate cu creșterea concentrațiilor plasmaticice de creatin-kinază), crampe musculare

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută: alterarea funcției renale, inclusiv cazuri de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente: disfuncție sexuală

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: fatigabilitate
Mai puțin frecvente: durere toracică

Investigații diagnostice

Foarte frecvente: Hiperkaliemia* a apărut mai frecvent la pacienții diabetici tratați cu irbesartan, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici, cu microalbuminurie și funcție renală normală, hiperkaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) a apărut la 29,4% din pacienții din grupul tratat cu irbesartan în doză de 300 mg și la 22% din pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici, cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică, hiperkaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) s-a observat la 46,3% din pacienții din grupul tratat cu irbesartan și la 26,3% din pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

Frecvente: la subiecții tratați cu irbesartan, s-au observat frecvent (1,7%) creșteri semnificative ale creatin-kinazei plasmaticice. Niciuna dintre aceste creșteri nu s-a asociat cu evenimente musculo-scheletice identificabile clinic. La 1,7% din pacienții hipertensivi cu nefropatie diabetică avansată, tratați cu irbesartan, s-a observat o scădere a valorilor hemoglobinei*, fără semnificație clinică.

Copii și adolescenți

Într-un studiu randomizat care a inclus 318 copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, în faza dublu-orb cu durata de 3 săptămâni au apărut următoarele reacții adverse: cefalee (7,9%), hipotensiune arterială (2,2%), amețeli (1,9%), tuse (0,9%). În perioada deschisă a acestui studiu, cu durata de 26 de săptămâni, cele mai frecvent observate modificări ale testelor de laborator au fost creșterea valorilor creatininei (6,5%) și ale creatin-kinazei la 2% din copiii tratați.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În urma expunerii adulților la doze de până la 900 mg irbesartan/zi, timp de 8 săptămâni, nu s-a evidențiat toxicitate. În caz de supradozaj, manifestările cele mai probabile sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, ca urmare a supradozajului poate să apară și bradicardie. Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Aprovel. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau efectuarea lavajului gastric. Pentru tratamentul supradozajului se poate utiliza cărbune activat. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, codul ATC: C09C A04

Mecanism de acțiune: Irbesartanul este un antagonist puternic și selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (tip AT₁), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT₁, indiferent de originea sau de calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT₁) determină creșterea concentrațiilor plasmatiche de renină și de angiotensină II și scăderea concentrației plasmatiche de aldosteron. Concentrațiile plasmatiche ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan administrat în monoterapie, la dozele recomandate. Irbesartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II și care metabolizează și bradikina la metaboliți inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-și exercita activitatea.

Eficacitate clinică

Hipertensiune arterială

Irbesartanul scade tensiunea arterială, cu modificarea minimă a frecvenței cardiace. Scăderea tensiunii arteriale este dependentă de doză, cu o tendință de atingere a fazei de platou la doze peste 300 mg irbesartan, administrate în priză unică zilnică. Dozele cuprinse între 150-300 mg irbesartan, o dată pe zi, scad valorile tensiunii arteriale în clinostatism sau în poziție șezândă, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), în medie cu 8-13/5-8 mm Hg (sistolice/diastolice), scădere care este superioară celei observate după administrarea de placebo.

Reducerea maximă a tensiunii arteriale se obține la 3-6 ore după administrare și efectul antihipertensiv se menține timp de cel puțin 24 ore. După 24 ore, la dozele recomandate, scăderea tensiunii arteriale este încă de 60-70% din scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice și sistolice. O doză zilnică de 150 mg irbesartan, administrată în priză unică, produce efecte similare asupra tensiunii arteriale după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare) și asupra tensiunii arteriale medii pe 24 ore similare cu cele produse de administrarea aceleiași doze zilnice totale, fracționate în două prize.

Efectul antihipertensiv al Aprovel se manifestă în 1-2 săptămâni, efectul maxim fiind observat la 4-6 săptămâni de la inițierea tratamentului. Efectele antihipertensive se mențin în timpul tratamentului de lungă durată. După întreruperea tratamentului, tensiunea arterială revine treptat la valorile inițiale. Întreruperea tratamentului nu declanșează hipertensiune arterială de rebound.

Efectele antihipertensive ale irbesartanului și diureticelor tiazidice sunt aditive. La pacienții la care hipertensiunea arterială nu este controlată în mod adecvat cu irbesartan administrat în monoterapie, asocierea unei doze mici de hidroclorotiazidă (12,5 mg) la irbesartan, în priză unică zilnică, produce o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, comparativ cu placebo, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), de 7-10/3-6 mm Hg (sistolice/diastolice).

Eficacitatea Aprovel nu este influențată de vârstă sau sex. Ca și în cazul altor medicamente care acționează asupra sistemul renină-angiotensină, pacienții hipertensivi de culoare prezintă un răspuns considerabil mai slab la irbesartan administrat în monoterapie. În cazul în care irbesartanul se administrează în asociere cu o doză mică de hidroclorotiazidă (de exemplu, 12,5 mg pe zi), răspunsul antihipertensiv al pacienților de culoare se apropie de cel al pacienților de rasă caucaziană. Nu există niciun efect semnificativ clinic asupra uricemiei sau uricozuriei.

Copii și adolescenți

Scăderea tensiunii arteriale a fost evaluată prin dozarea controlată a irbesartanului cu 0,5 mg/kg (scăzută), 1,5 mg/kg (medie) și 4,5 mg/kg (ridicată), pe o perioadă de 3 săptămâni, la 318 pacienți hipertensivi sau la cei cu risc (diabet, antecedente familiale de hipertensiune), copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani. La sfârșitul celor trei săptămâni, scăderea medie față de valoarea inițială a variabilei principale de eficacitate, tensiunea arterială sistolică în poziție șezândă (SeSBP) înainte de administrarea dozei următoare, a fost de 11,7 mm Hg (doze scăzute), 9,3 mm Hg (doze medii), 13,2 mm Hg (doze ridicate). Nu au apărut diferențe semnificative între aceste doze. Modificarea medie ajustată a tensiunii arteriale diastolice în poziție șezândă (SeDBP) înainte de administrarea dozei următoare a fost următoarea: 3,8 mm Hg (doze scăzute), 3,2 mm Hg (doze medii), 5,6 mm Hg (doze crescute). După încă o perioadă de două săptămâni, în care pacienții au fost randomizați din nou pentru a li se administra, fie substanță activă, fie placebo, pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat o creștere de 2,4 și 2,0 mm Hg a SeSBP și SeDBP, comparativ cu modificări de +0,1 și, respectiv, -0,3 mm Hg la pacienții tratați cu toate dozele de irbesartan (vezi pct. 4.2).

Hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2, cu boală renală

Studiul „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” evidențiază că irbesartanul încetinește progresia bolii renale la pacienții cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică. IDNT a fost un studiu de morbiditate și mortalitate, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat Aprovel, amlodipină și placebo. Efectele Aprovel pe termen lung (în medie 2,6 ani) asupra progresiei afecțiunii renale și asupra mortalității de orice cauză au fost studiate la 1715 pacienți hipertensivi, cu diabet zaharat de tip 2, proteinurie ≥ 900 mg/zi și creatininemie cuprinsă în intervalul 1,0-3,0 mg/dl. La pacienți s-au administrat doze progresive, în funcție de tolerabilitate, începând cu 75 mg irbesartan până la o doză de întreținere de 300 mg Aprovel, de la 2,5 mg amlodipină până la 10 mg amlodipină sau placebo. În toate grupurile de tratament, pacienților li s-au administrat, în general, 2 până la 4 medicamente antihipertensive (de exemplu, diuretice, beta-blocante, alfa-blocante) pentru a ajunge la tensiunea arterială predefinită drept țintă, de $\leq 135/85$ mm Hg sau la o scădere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice, dacă valoarea inițială a acesteia era > 160 mm Hg. Șaizeci la sută (60%) dintre pacienții din grupul placebo au atins această valoare a tensiunii arteriale țintă, iar din grupurile irbesartan și amlodipină 76% și, respectiv, 78%. În obiectivul primar combinat, irbesartanul a redus semnificativ riscul relativ, constând în dublarea valorilor creatininemiei, stadiul final al nefropatiei (SFN) sau mortalitatea de orice cauză. Aproximativ 33% din pacienții din grupul cu irbesartan au atins obiectivul primar combinat renal, comparativ cu 39% și 41% în grupurile placebo și, respectiv, amlodipină [reducerea riscului relativ cu 20% comparativ cu placebo ($p = 0,024$) și reducerea riscului relativ cu 23% comparativ cu amlodipina ($p = 0,006$)]. La analiza componentelor individuale ale obiectivului primar, nu s-a observat niciun efect asupra mortalității de orice cauză, în timp ce s-a observat o tendință pozitivă de reducere a SFN și o reducere semnificativă în ceea ce privește dublarea valorii creatininemiei.

Efectul tratamentului a fost evaluat pentru subgrupuri care au ținut cont de sex, rasă, vârstă, durata bolii diabetice, valorile inițiale ale tensiunii arteriale, creatininemiei și albuminuriei. În subgrupurile alcătuite din femei și din pacienți de culoare, care au reprezentat 32% și, respectiv, 26% din populația totală studiată, nu s-a evidențiat un beneficiu renal, cu toate că intervalele de încredere nu l-au exclus. De asemenea, pentru obiectivul secundar, constituit din evenimente cardiovasculare letale și non-letale, nu au existat diferențe între cele trei grupuri din populația totală studiată, cu toate că s-a constatat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal la femei și o scădere a incidenței infarctului miocardic non-letal la bărbați, în grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu placebo. La

femeile din grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu amlodipină, s-a observat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal și a accidentului vascular cerebral, în timp ce spitalizarea impusă de insuficiența cardiacă a fost redusă în populația totală studiată. Cu toate acestea, nu s-a stabilit nicio explicație adecvată pentru aceste constatări la femei.

Studiul „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” evidențiază că irbesartanul în doză de 300 mg întârzie progresia către proteinurie cu semnificație clinică la pacienții cu microalbuminurie. IRMA 2 a fost un studiu de morbiditate, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 590 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, microalbuminurie (30-300 mg/zi) și funcție renală normală (creatininemie $\leq 1,5$ mg/dl la bărbați și $< 1,1$ mg/dl la femei). Studiul a evaluat efectele Aprovel pe termen lung (2 ani) asupra progresiei către proteinurie cu semnificație clinică – rata excreției urinare a albuminei (REUA) > 300 mg/zi și o creștere a REUA cu cel puțin 30% din valoarea inițială. Tensiunea arterială predefinită drept țintă a fost $\leq 135/85$ mm Hg. Dacă a fost necesar, s-au adăugat medicamente antihipertensive suplimentare (excluzând inhibitorii ECA, antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II și blocanții dihidropiridinici ai canalelor de calciu), pentru a ajuta la atingerea tensiunii arteriale țintă. În timp ce, la toate grupurile de tratament, s-au atins valori similare ale tensiunii arteriale, mai puțini au fost pacienții care au atins obiectivul final de proteinurie cu semnificație clinică în grupul irbesartan 300 mg (5,2%) comparativ cu grupurile placebo (14,9%) sau irbesartan 150 mg (9,7%), demonstrându-se astfel o reducere a riscului relativ cu 70% comparativ cu placebo ($p = 0,0004$) pentru doza mai mare. Pe parcursul primelor trei luni de tratament nu s-a observat o ameliorare concomitentă a ratei filtrării glomerulare (RFG). Încetinirea progresiei către proteinurie cu semnificație clinică a fost evidentă încă din primele trei luni de tratament și a continuat pe parcursul perioadei de 2 ani. Revenirea la albuminurie normală (< 30 mg/zi) a fost mai frecventă în grupul cu Aprovel 300 mg (34%), comparativ cu grupul cu placebo (21%).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Irbesartanul este bine absorbit după administrarea orală: studiile de biodisponibilitate absolută au determinat valori de aproximativ 60-80%. Administrarea concomitentă cu alimentele nu influențează semnificativ biodisponibilitatea irbesartanului.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 96%, cu o legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție este de 53-93 l.

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , 80-85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului nemodificat. Irbesartanul este metabolizat hepatic prin glucurono-conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este glucuronatul de irbesartan (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* au evidențiat că irbesartanul este oxidat în principal de izoenzima CYP2C9 a citocromului P450, izoenzima CYP3A4 având un efect neglijabil.

Liniaritate/non-liniaritate

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică lineară, proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 mg și 600 mg. S-a observat o creștere mai mică decât cea proporțională a absorbției orale, la doze mai mari de 600 mg irbesartan (dublul dozei maxime recomandate); mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Concentrațiile plasmatice maxime se ating la 1,5-2 ore după administrarea orală. Clearance-ul total și cel renal sunt de 157-176 ml/minut și, respectiv, de 3-3,5 ml/minut. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la inițierea unei scheme de tratament cu administrare în priză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%) după administrări repetate de doze unice zilnice. Într-un studiu, la femeile hipertensive, s-au observat concentrații plasmatice de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și ale concentrației plasmatice maxime (C_{\max}) pentru irbesartan au fost ceva mai mari la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani), comparativ cu subiecții tineri (18-40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice.

Eliminare

Irbesartanul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară și renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , aproximativ 20% din radioactivitate se regăsește în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 2% din doză se excretă în urină, sub formă de irbesartan nemodificat.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica irbesartanului s-a evaluat la 23 de copii hipertensivi, după administrarea unor doze zilnice unice și multiple (2 mg irbesartan/kg), până la doza maximă zilnică de 150 mg irbesartan timp de patru săptămâni. Dintre cei 23 de copii, 21 au fost evaluați prin comparație cu farmacocinetica de la adult (doisprezece copii peste 12 ani, nouă copii cu vârsta între 6 și 12 ani). Rezultatele au evidențiat că C_{\max} , ASC și vitezele clearance-ului au fost comparabile cu cele observate la pacienții adulți la care s-a administrat 150 mg irbesartan zilnic. O acumulare limitată de irbesartan (18%) în plasmă s-a observat în urma administrării repetate în doze unice zilnice.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ.

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

La dozele relevante clinic nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau toxicitate de organ țintă. În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuța *Macacus*) au produs o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), administrate la șobolan și la maimuța *Macacus*, irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei), modificări considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare (la șobolan la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuța *Macacus* la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind produse prin acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, la doze terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

Pentru irbesartan nu s-a evidențiat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Fertilitatea și performanțele privind funcția de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii și femelele de șobolan, chiar la doze orale de irbesartan care provoacă un grad de toxicitate la părinți (de la 50 până la 650 mg/kg și zi), inclusiv mortalitate la doza cea mai mare. Nu au fost observate efecte semnificative în ceea ce privește numărul de corpi luteali, nidări sau feți vii. Irbesartanul nu a afectat supraviețuirea, dezvoltarea sau reproducerea puilor. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la feții de șobolan și iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de șobolan.

Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edeme subcutanate), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Hipromeloză

Dioxid de siliciu

Stearat de magneziu.

Film:
Lactoză monohidrat
Hipromeloză
Dioxid de titan
Macrogol 3000
Ceară Carnauba.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 14 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 28 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 30 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 56 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 84 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 90 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 98 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.
Cutie cu 56 x 1 comprimat filmat în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/046/021-025
EU/1/97/046/032
EU/1/97/046/035
EU/1/97/046/038

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 august 1997

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27 august 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține irbesartan 300 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 102,00 mg pe comprimat filmat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate albe sau aproape albe, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o față și numărul 2873 inscripționat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aprovel este indicat la adulți pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

De asemenea, este indicat în tratamentul afectării renale la pacienții adulți cu hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip II, în cadrul unei scheme medicamentoase antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza uzuală inițială și de întreținere recomandată este de 150 mg irbesartan, administrată o dată pe zi, cu sau fără alimente. În general, Aprovel în doză de 150 mg irbesartan o dată pe zi asigură un control mai bun al tensiunii arteriale în intervalul de 24 ore, comparativ cu doza de 75 mg irbesartan. Cu toate acestea, se poate lua în considerare inițierea tratamentului cu 75 mg irbesartan pe zi, în special la pacienții hemodializați și la pacienții cu vârsta peste 75 ani.

La pacienții a căror afecțiune este insuficient controlată cu 150 mg irbesartan administrat o dată pe zi, doza de Aprovel poate fi crescută la 300 mg irbesartan sau pot fi asociate alte antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). În mod special, s-a demonstrat că asocierea unui diuretic, cum este hidroclorotiazida, are un efect aditiv cu Aprovel (vezi pct. 4.5).

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul trebuie inițiat cu doza de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, care se crește până la 300 mg irbesartan o dată pe zi, aceasta fiind doza de întreținere cea mai adecvată pentru tratamentul bolii renale.

Beneficiul la nivel renal pentru Aprovel la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 s-a demonstrat pe baza unor studii în care irbesartanul s-a asociat tratamentului cu alte medicamente antihipertensive, după cum a fost necesar, pentru a atinge tensiunea arterială țintă (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții hemodializați trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică (75 mg irbesartan) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu există experiență clinică la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Vârstnici

Cu toate că la pacienții cu vârsta peste 75 ani trebuie luată în considerare inițierea tratamentului cu o doză de 75 mg pe zi, ajustarea dozei nu este, de obicei, necesară la persoanele vârstnice.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Aprovel la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile până în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Administrarea concomitentă a Aprovel cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipovolemie: în special după prima doză, poate apărea hipotensiune arterială simptomatică la pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu, consecutive tratamentului intensiv cu diuretice, dietei hiposodate, diareei sau vărsăturilor. Astfel de afecțiuni trebuie corectate înaintea administrării de Aprovel.

Hipertensiune arterială renovasculară: în cazul în care pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. Cu toate că acest risc nu a fost documentat pentru Aprovel, un efect similar trebuie anticipat după administrarea antagoniștilor receptorilor pentru angiotensină II.

Insuficiență renală și transplant renal: atunci când Aprovel este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice ale potasiului și creatininei. Nu există experiență privind administrarea Aprovel la pacienți cu transplant renal recent.

Pacienți hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală: într-o analiză a rezultatelor unui studiu efectuat la pacienți cu boală renală avansată, efectele irbesartanului, atât asupra evenimentelor renale cât și asupra celor cardiovasculare, nu au fost uniforme în toate subgrupurile. Efectele au apărut mai puțin favorabile, în special, la femei și la subiecții de altă rasă decât cea albă (vezi pct. 5.1).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA): există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Hiperkaliemie: ca și în cazul altor medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, hiperkaliemia poate să apară în timpul tratamentului cu Aprovel, în special în prezența insuficienței renale, proteinuriei cu semnificație clinică datorată bolii renale diabetice și/sau insuficienței cardiace. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei la pacienții cu risc (vezi pct. 4.5).

Litiu: nu este recomandată asocierea litiului cu Aprovel (vezi pct. 4.5).

Stenoză aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca și în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauție specială la pacienții cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Hiperaldosteronism primar: în general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă folosirea Aprovel.

Generale: la pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterelor renale), tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, care afectează acest sistem, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, azotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficiență renală acută (vezi pct. 4.5). Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea pronunțată a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau cu boală cardiovasculară ischemică poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.

Așa cum s-a observat și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, irbesartanul și ceilalți antagoniști ai angiotensinei par mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, comparativ cu cei din alte rase, probabil datorită prevalenței mai mari a unor concentrații plasmatiche mici de renină în populația hipertensivă de culoare (vezi pct. 5.1).

Sarcina: tratamentul cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Copii și adolescenți: irbesartanul a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, dar până când vor fi disponibile date suplimentare, datele actuale sunt insuficiente pentru a susține extinderea utilizării la copii (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2).

Lactoză: Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Diuretice și alte antihipertensive: alte antihipertensive pot crește efectele hipotensive ale irbesartanului; cu toate acestea, Aprovel a fost administrat în condiții de siguranță în asociere cu alte antihipertensive, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu cu acțiune de lungă durată și diureticele tiazidice. Tratatamentul anterior cu doze mari de diuretice poate provoca hipovolemie și risc de hipotensiune arterială atunci când se inițiază tratamentul cu Aprovel (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conțin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Suplimente de potasiu și diuretice care economisesc potasiu: pe baza experienței cu alte medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu, a suplimentelor de potasiu, a substituenților de sare care conțin potasiu sau a altor medicamente care pot crește kaliemia (de exemplu, heparina) poate duce la creșterea kaliemiei și, de aceea, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Litiu: în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmaticice și toxicității litiului. Până în prezent, efecte similare s-au raportat foarte rar pentru irbesartan. De aceea, această asociere nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă asocierea se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

Antiinflamatoare nesteroidiene: atunci când se administrează antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (adică inhibitori selectivi ai COX-2, acid acetilsalicilic (> 3 g/zi) și AINS neselective) poate să apară scăderea efectului antihipertensiv.

Ca și în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate crește riscul de deteriorare a funcției renale, cu posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii kaliemiei, în special la pacienții cu afectare prealabilă a funcției renale. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

Informații suplimentare privind interacțiunile irbesartanului: în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influențată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 și în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice semnificative în cazul administrării de irbesartan în asociere cu warfarină, un medicament metabolizat de CYP2C9. Nu s-au evaluat efectele inductorilor CYP2C9, cum este rifampicina, asupra farmacocineticii irbesartanului. Farmacocinetica digoxinei nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a irbesartanului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Folosirea ARA II nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Folosirea ARA II este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).
--

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu

excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, tratamentul pacienților care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3).

Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului.

Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Aprovel în timpul alăptării, nu se recomandă administrarea Aprovel și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special atunci când sunt alăptați nou-născuți sau sugari prematuri.

Nu se cunoaște dacă irbesartanul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la șobolan au evidențiat excreția irbesartanului sau a metaboliților acestuia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolanii tratați și nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinți (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca irbesartanul să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că, în timpul tratamentului, pot apărea amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice controlate cu placebo, la pacienți cu hipertensiune arterială, incidența totală a evenimentelor adverse nu a prezentat diferențe între grupul tratat cu irbesartan (56,2%) și grupul la care s-a administrat placebo (56,5%). Întreruperile tratamentului din cauza oricărui eveniment advers, clinic sau paraclinic, au fost mai puțin frecvente la pacienții tratați cu irbesartan (3,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (4,5%). Incidența evenimentelor adverse nu a fost dependentă de doză (în intervalul dozelor recomandate), de sex, vârstă, rasă sau de durata tratamentului.

La pacienții hipertensivi diabetici cu microalbuminurie și funcție renală normală, s-au raportat amețeli ortostatice și hipotensiune arterială ortostatică la 0,5% din pacienți (adică mai puțin frecvent), dar în plus față de placebo.

Următorul tabel prezintă reacțiile adverse care au fost raportate în studiile clinice controlate cu placebo, în cadrul cărora s-a administrat irbesartan la 1965 pacienți. Termenii marcați cu asterisc (*) se referă la reacțiile adverse care au fost raportate suplimentar față de placebo la > 2% din pacienții hipertensivi diabetici, cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică.

Frecvența reacțiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse raportate suplimentar după punerea pe piață a medicamentului sunt, de asemenea, enumerate. Aceste reacții provin din raportările spontane.

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută: trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate precum angioedem, erupții cutanate, urticarie, reacție anafilactică, șoc anafilactic

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: hiperkaliemie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, amețeli ortostatice*

Cu frecvență necunoscută: vertij, cefalee

Tulburări acustice și vestibulare

Cu frecvență necunoscută: tinitus

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: tahicardie

Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune ortostatică *

Mai puțin frecvente: hiperemie facială

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: tuse

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață/vărsături

Mai puțin frecvente: diaree, dispepsie/pirozis

Cu frecvență necunoscută: disgeuzie

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: icter

Cu frecvență necunoscută: hepatită, modificări ale funcției hepatice

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: vasculită leucocitoclastică

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: dureri musculo-scheletice*
Cu frecvență necunoscută: artralgie, mialgie (în unele cazuri asociate cu creșterea concentrațiilor plasmatiche de creatin-kinază), crampe musculare

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută: alterarea funcției renale, inclusiv cazuri de insuficiență renală la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente: disfuncție sexuală

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: fatigabilitate
Mai puțin frecvente: durere toracică

Investigații diagnostice

Foarte frecvente: Hiperkaliemia* a apărut mai frecvent la pacienții diabetici tratați cu irbesartan, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici, cu microalbuminurie și funcție renală normală, hiperkaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) a apărut la 29,4% din pacienții din grupul tratat cu irbesartan în doză de 300 mg și la 22% din pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. La pacienții hipertensivi diabetici, cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică, hiperkaliemia ($\geq 5,5$ mEq/l) s-a observat la 46,3% din pacienții din grupul tratat cu irbesartan și la 26,3% din pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

Frecvente: la subiecții tratați cu irbesartan, s-au observat frecvent (1,7%) creșteri semnificative ale creatin-kinazei plasmatiche. Niciuna dintre aceste creșteri nu s-a asociat cu evenimente musculo-scheletice identificabile clinic. La 1,7% din pacienții hipertensivi cu nefropatie diabetică avansată, tratați cu irbesartan, s-a observat o scădere a valorilor hemoglobinei*, fără semnificație clinică.

Copii și adolescenți

Într-un studiu randomizat care a inclus 318 copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, în faza dublu-orb cu durata de 3 săptămâni au apărut următoarele reacții adverse: cefalee (7,9%), hipotensiune arterială (2,2%), amețeli (1,9%), tuse (0,9%). În perioada deschisă a acestui studiu, cu durata de 26 de săptămâni, cele mai frecvent observate modificări ale testelor de laborator au fost creșterea valorilor creatininei (6,5%) și ale creatin-kinazei la 2% din copiii tratați.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În urma expunerii adulților la doze de până la 900 mg irbesartan/zi, timp de 8 săptămâni, nu s-a evidențiat toxicitate. În caz de supradozaj, manifestările cele mai probabile sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, ca urmare a supradozajului poate să apară și bradicardie. Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Aprovel. Pacientul trebuie supravegheat atent, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau efectuarea lavajului gastric. Pentru tratamentul supradozajului se poate utiliza cărbune activat. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II, codul ATC: C09C A04

Mecanism de acțiune: irbesartanul este un antagonist puternic și selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (tip AT₁), activ după administrare pe cale orală. Se consideră că blochează toate acțiunile angiotensinei II mediate prin receptorul AT₁, indiferent de originea sau de calea de sinteză a angiotensinei II. Antagonizarea selectivă a receptorilor pentru angiotensină II (AT₁) determină creșterea concentrațiilor plasmatică de renină și de angiotensină II și scăderea concentrației plasmatică de aldosteron. Concentrațiile plasmatică ale potasiului nu sunt afectate semnificativ de irbesartan administrat în monoterapie, la dozele recomandate. Irbesartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), o enzimă care generează formarea de angiotensină II și care metabolizează și bradikina la metaboliți inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-și exercita activitatea.

Eficacitate clinică

Hipertensiune arterială

Irbesartanul scade tensiunea arterială, cu modificarea minimă a frecvenței cardiace. Scăderea tensiunii arteriale este dependentă de doză, cu o tendință de atingere a fazei de platou la doze peste 300 mg irbesartan, administrate în priză unică zilnică. Dozele cuprinse între 150-300 mg irbesartan, o dată pe zi, scad valorile tensiunii arteriale în clinostatism sau în poziție șezândă, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), în medie cu 8-13/5-8 mm Hg (sistolice/diastolică), scădere care este superioară celei observate după administrarea de placebo.

Reducerea maximă a tensiunii arteriale se obține la 3-6 ore după administrare și efectul antihipertensiv se menține timp de cel puțin 24 ore. După 24 ore, la dozele recomandate, scăderea tensiunii arteriale este încă de 60-70% din scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice și sistolice. O doză zilnică de 150 mg irbesartan, administrată în priză unică, produce efecte similare asupra tensiunii arteriale după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare) și asupra tensiunii arteriale medii pe 24 ore similare cu cele produse de administrarea aceleiași doze zilnice totale, fracționate în două prize.

Efectul antihipertensiv al Aprovel se manifestă în 1-2 săptămâni, efectul maxim fiind observat la 4-6 săptămâni de la inițierea tratamentului. Efectele antihipertensive se mențin în timpul tratamentului de lungă durată. După întreruperea tratamentului, tensiunea arterială revine treptat la valorile inițiale. Întreruperea tratamentului nu declanșează hipertensiune arterială de rebound.

Efectele antihipertensive ale irbesartanului și diureticelor tiazidice sunt aditive. La pacienții la care hipertensiunea arterială nu este controlată în mod adecvat cu irbesartan administrat în monoterapie, asocierea unei doze mici de hidroclorotiazidă (12,5 mg) la irbesartan, în priză unică zilnică, produce o scădere suplimentară a tensiunii arteriale, comparativ cu placebo, după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare), de 7-10/3-6 mm Hg (sistolice/diastolică).

Eficacitatea Aprovel nu este influențată de vârstă sau sex. Ca și în cazul altor medicamente care acționează asupra sistemul renină-angiotensină, pacienții hipertensivi de culoare prezintă un răspuns considerabil mai slab la irbesartan administrat în monoterapie. În cazul în care irbesartanul se administrează în asociere cu o doză mică de hidroclorotiazidă (de exemplu, 12,5 mg pe zi), răspunsul antihipertensiv al pacienților de culoare se apropie de cel al pacienților de rasă caucaziană.

Nu există niciun efect semnificativ clinic asupra uricemiei sau uricozuriei.

Copii și adolescenți

Scăderea tensiunii arteriale a fost evaluată prin dozarea controlată a irbesartanului cu 0,5 mg/kg (scăzută), 1,5 mg/kg (medie) și 4,5 mg/kg (ridicată), pe o perioadă de 3 săptămâni, la 318 pacienți hipertensivi sau la cei cu risc (diabet, antecedente familiale de hipertensiune), copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani. La sfârșitul celor trei săptămâni, scăderea medie față de valoarea inițială a variabilei principale de eficacitate, tensiunea arterială sistolică în poziție șezândă (SeSBP) înainte de administrarea dozei următoare, a fost de 11,7 mm Hg (doze scăzute), 9,3 mm Hg (doze medii), 13,2 mm Hg (doze ridicate). Nu au apărut diferențe semnificative între aceste doze. Modificarea medie ajustată a tensiunii arteriale diastolice în poziție șezândă (SeDBP) înainte de administrarea dozei următoare a fost următoarea: 3,8 mm Hg (doze scăzute), 3,2 mm Hg (doze medii), 5,6 mm Hg (doze crescute). După încă o perioadă de două săptămâni, în care pacienții au fost randomizați din nou pentru a li se administra, fie substanță activă, fie placebo, pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat o creștere de 2,4 și 2,0 mm Hg a SeSBP și SeDBP, comparativ cu modificări de +0,1 și, respectiv, -0,3 mm Hg la pacienții tratați cu toate dozele de irbesartan (vezi pct. 4.2).

Hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2, cu boală renală

Studiul „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” evidențiază că irbesartanul încetinește progresia bolii renale la pacienții cu insuficiență renală cronică și proteinurie cu semnificație clinică. IDNT a fost un studiu de morbiditate și mortalitate, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat Aprovel, amlodipină și placebo. Efectele Aprovel pe termen lung (în medie 2,6 ani) asupra progresiei afecțiunii renale și asupra mortalității de orice cauză au fost studiate la 1715 pacienți hipertensivi, cu diabet zaharat de tip 2, proteinurie ≥ 900 mg/zi și creatininemie cuprinsă în intervalul 1,0-3,0 mg/dl. La pacienți s-au administrat doze progresive, în funcție de tolerabilitate, începând cu 75 mg irbesartan până la o doză de întreținere de 300 mg Aprovel, de la 2,5 mg amlodipină până la 10 mg amlodipină sau placebo. În toate grupurile de tratament, pacienților li s-au administrat, în general, 2 până la 4 medicamente antihipertensive (de exemplu, diuretice, beta-blocante, alfa-blocante) pentru a ajunge la tensiunea arterială predefinită drept țintă, de $\leq 135/85$ mm Hg sau la o scădere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice, dacă valoarea inițială a acesteia era > 160 mm Hg. Șaizeci la sută (60%) dintre pacienții din grupul placebo au atins această valoare a tensiunii arteriale țintă, iar din grupurile irbesartan și amlodipină 76% și, respectiv, 78%. În obiectivul primar combinat, irbesartanul a redus semnificativ riscul relativ, constând în dublarea valorilor creatininemiei, stadiul final al nefropatiei (SFN) sau mortalitatea de orice cauză. Aproximativ 33% din pacienții din grupul cu irbesartan au atins obiectivul primar combinat renal, comparativ cu 39% și 41% în grupurile placebo și, respectiv, amlodipină [reducerea riscului relativ cu 20% comparativ cu placebo ($p = 0,024$) și reducerea riscului relativ cu 23% comparativ cu amlodipina ($p = 0,006$)]. La analiza componentelor individuale ale obiectivului primar, nu s-a observat niciun efect asupra mortalității de orice cauză, în timp ce s-a observat o tendință pozitivă de reducere a SFN și o reducere semnificativă în ceea ce privește dublarea valorii creatininemiei.

Efectul tratamentului a fost evaluat pentru subgrupuri care au ținut cont de sex, rasă, vârstă, durata bolii diabetice, valorile inițiale ale tensiunii arteriale, creatininemiei și albuminuriei. În subgrupurile alcătuite din femei și din pacienți de culoare, care au reprezentat 32% și, respectiv, 26% din populația totală studiată, nu s-a evidențiat un beneficiu renal, cu toate că intervalele de încredere nu l-au exclus. De asemenea, pentru obiectivul secundar, constituit din evenimente cardiovasculare letale și non-letale, nu au existat diferențe între cele trei grupuri din populația totală studiată, cu toate că s-a constatat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal la femei și o scădere a incidenței

infarctului miocardic non-letal la bărbați, în grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu placebo. La femeile din grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu amlodipină, s-a observat o creștere a incidenței infarctului miocardic non-letal și a accidentului vascular cerebral, în timp ce spitalizarea impusă de insuficiența cardiacă a fost redusă în populația totală studiată. Cu toate acestea, nu s-a stabilit nicio explicație adecvată pentru aceste constatări la femei.

Studiul „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” evidențiază că irbesartanul în doză de 300 mg întârzie progresia către proteinurie cu semnificație clinică la pacienții cu microalbuminurie. IRMA 2 a fost un studiu de morbiditate, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 590 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, microalbuminurie (30-300 mg/zi) și funcție renală normală (creatinemie $\leq 1,5$ mg/dl la bărbați și $< 1,1$ mg/dl la femei). Studiul a evaluat efectele Aprovel pe termen lung (2 ani) asupra progresiei către proteinurie cu semnificație clinică – rata excreției urinare a albuminei (REUA) > 300 mg/zi și o creștere a REUA cu cel puțin 30% din valoarea inițială. Tensiunea arterială predefinită drept țintă a fost $\leq 135/85$ mm Hg. Dacă a fost necesar, s-au adăugat medicamente antihipertensive suplimentare (excluzând inhibitorii ECA, antagoniștii receptorilor pentru angiotensină II și blocanții dihidropiridinici ai canalelor de calciu), pentru a ajuta la atingerea tensiunii arteriale țintă. În timp ce, la toate grupurile de tratament, s-au atins valori similare ale tensiunii arteriale, mai puțini au fost pacienții care au atins obiectivul final de proteinurie cu semnificație clinică în grupul irbesartan 300 mg (5,2%) comparativ cu grupurile placebo (14,9%) sau irbesartan 150 mg (9,7%), demonstrându-se astfel o reducere a riscului relativ cu 70% comparativ cu placebo ($p = 0,0004$) pentru doza mai mare. Pe parcursul primelor trei luni de tratament nu s-a observat o ameliorare concomitentă a ratei filtrării glomerulare (RFG). Încetinirea progresiei către proteinurie cu semnificație clinică a fost evidentă încă din primele trei luni de tratament și a continuat pe parcursul perioadei de 2 ani. Revenirea la albuminurie normală (< 30 mg/zi) a fost mai frecventă în grupul cu Aprovel 300 mg (34%), comparativ cu grupul cu placebo (21%).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în

cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Irbesartanul este bine absorbit după administrarea orală: studiile de biodisponibilitate absolută au determinat valori de aproximativ 60-80%. Administrarea concomitentă cu alimentele nu influențează semnificativ biodisponibilitatea irbesartanului.

Distributie

Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 96%, cu o legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție este de 53-93 l.

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , 80-85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului nemodificat. Irbesartanul este metabolizat hepatic prin glucurono-conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este glucuronatul de irbesartan (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* au evidențiat că irbesartanul este oxidat în principal de izoenzima CYP2C9 a citocromului P450, izoenzima CYP3A4 având un efect neglijabil.

Liniaritate/non-liniaritate

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică lineară, proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 mg și 600 mg. S-a observat o creștere mai mică decât cea proporțională a absorbției orale, la doze mai mari de 600 mg irbesartan (dublul dozei maxime recomandate); mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Concentrațiile plasmatică maxime se ating la 1,5-2 ore după administrarea orală. Clearance-ul total și cel renal sunt de 157-176 ml/minut și, respectiv, de 3-3,5 ml/minut. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la inițierea unei scheme de tratament cu administrare în priză unică, zilnică. Se observă o acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%) după administrări repetate de doze unice zilnice. Într-un studiu, la femeile hipertensive, s-au observat concentrații plasmatică de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) și ale concentrației plasmatică maxime (C_{\max}) pentru irbesartan au fost ceva mai mari la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani), comparativ cu subiecții tineri (18-40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice.

Eliminare

Irbesartanul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară și renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu ^{14}C , aproximativ 20% din radioactivitate se regăsește în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 2% din doză se excretă în urină, sub formă de irbesartan nemodificat.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica irbesartanului s-a evaluat la 23 de copii hipertensivi, după administrarea unor doze zilnice unice și multiple (2 mg irbesartan/kg), până la doza maximă zilnică de 150 mg irbesartan timp de patru săptămâni. Dintre cei 23 de copii, 21 au fost evaluați prin comparație cu farmacocinetica de la adult (doisprezece copii peste 12 ani, nouă copii cu vârsta între 6 și 12 ani). Rezultatele au evidențiat că C_{\max} , ASC și vitezele clearance-ului au fost comparabile cu cele observate la pacienții adulți la care

s-a administrat 150 mg irbesartan zilnic. O acumulare limitată de irbesartan (18%) în plasmă s-a observat în urma administrării repetate în doze unice zilnice.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză ușoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ.

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

La dozele relevante clinic nu s-a evidențiat toxicitate anormală sistemică sau toxicitate de organ țintă. În studiile non-clinice de siguranță, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg și zi la șobolan și ≥ 100 mg/kg și zi la maimuța Macacus) au produs o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg și zi), administrate la șobolan și la maimuța Macacus, irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstițială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creșterea concentrațiilor plasmatiche ale ureei și creatininei), modificări considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare (la șobolan la doze ≥ 90 mg/kg și zi, la maimuța Macacus la doze ≥ 10 mg/kg și zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind produse prin acțiunea farmacologică a irbesartanului. La om, la doze terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanță.

Pentru irbesartan nu s-a evidențiat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

Fertilitatea și performanțele privind funcția de reproducere nu au fost afectate în studiile clinice la masculii și femelele de șobolan, chiar la doze orale de irbesartan care provoacă un grad de toxicitate la părinți (de la 50 până la 650 mg/kg și zi), inclusiv mortalitate la doza cea mai mare. Nu au fost observate efecte semnificative în ceea ce privește numărul de corpi luteali, nidări sau feți vii. Irbesartanul nu a afectat supraviețuirea, dezvoltarea sau reproducerea puilor. Studiile la animale indică faptul că irbesartanul marcat radioactiv este detectat la feții de șobolan și iepure. Irbesartanul se excretă în laptele femelelor de șobolan.

Studiile efectuate cu irbesartan la animale au evidențiat efecte toxice tranzitorii la fătul de șobolan (formarea frecventă de cavități la nivelul pelvisului renal, hidroureter sau edeme subcutanate), care s-au remis după naștere. La iepure, s-a observat avort sau resorbție embrionară precoce, la doze care au provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Hipromeloză

Dioxid de siliciu

Stearat de magneziu.

Film:

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Dioxid de titan

Macrogol 3000

Ceară Carnauba.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 14 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 28 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 30 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 56 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 84 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 90 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 98 comprimate filmate în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu.

Cutie cu 56 x 1 comprimat filmat în blistere din PVC/PVDC/Aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Clir SNC

54, rue La Boétie

F-75008 Paris - Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/97/046/026-030

EU/1/97/046/033

EU/1/97/046/036

EU/1/97/046/039

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 august 1997

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27 august 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Chinoi Private Co. Ltd.
Lévai u.5.
2112 Veresegyhaz
Ungaria

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Spania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Condiții pentru autorizarea de punere pe piață	Data de finalizare																																				
Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să se asigure că procesele de fabricație ale substanțelor active utilizate în medicamentele lor sunt reevaluate prin prisma riscului potențial de formare a N-nitrozaminelor și sunt modificate, după caz, pentru a reduce la minimum posibil contaminarea cu nitrozamine.	În termen de 2 ani de la decizia Comisiei																																				
Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să asigure, pentru toate N-nitrozaminele, instituirea unei strategii de control pentru loturile de substanțe active utilizate pentru medicamentele în cauză.	La momentul deciziei Comisiei																																				
În cazul N-nitrozodimetilaminei (NDMA) și al N-nitrozodietilaminei (NDEA), deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să introducă următoarele specificații pentru substanța activă: 1) Limitele pentru NDMA și NDEA precizate mai jos trebuie să fie puse în aplicare pentru o perioadă de tranziție de 2 ani:	La momentul deciziei Comisiei																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Substanța activă*</th> <th>Doza zilnică max. (mg)</th> <th>NDEA Limita în ng/zi</th> <th>NDEA Limita în ppm în IFA</th> <th>NDMA Limita în ng/zi</th> <th>NDMA Limita în ppm în IFA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartan</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartan</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartan</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartan</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Candesartan</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table>	Substanța activă*	Doza zilnică max. (mg)	NDEA Limita în ng/zi	NDEA Limita în ppm în IFA	NDMA Limita în ng/zi	NDMA Limita în ppm în IFA	Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Candesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000	
Substanța activă*	Doza zilnică max. (mg)	NDEA Limita în ng/zi	NDEA Limita în ppm în IFA	NDMA Limita în ng/zi	NDMA Limita în ppm în IFA																																
Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Candesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																
* Aceste limite nu se aplică loturilor în care au fost identificate simultan mai multe dintre N-nitrozaminele menționate mai sus; aceste loturi trebuie respinse.																																					
2) După perioada de tranziție de 2 ani se va aplica o limită maximă de 0,03 ppm pentru NDMA și NDEA.	În termen de 2 ani de la decizia Comisiei																																				

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aprovel 75 mg comprimate
irbesartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține: irbesartan 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
56 comprimate
56 x 1 comprimat
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Aprovel 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 75 mg comprimate
irbesartan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Clir SNC

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

14 - 28 - 56 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

56 x 1 comprimat:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aprovel 150 mg comprimate
irbesartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține: irbesartan 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
56 comprimate
56 x 1 comprimat
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Aprovel 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 150 mg comprimate
irbesartan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Clir SNC

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

14 - 28 - 56 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

56 x 1 comprimat:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aprovel 300 mg comprimate
irbesartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține: irbesartan 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
56 comprimate
56 x 1 comprimat
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Aprovel 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 300 mg comprimate
irbesartan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Clir SNC

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

14 - 28 - 56 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

56 x 1 comprimat:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aprovel 75 mg comprimate filmate
irbesartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține: irbesartan 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
30 comprimate
56 comprimate
56 x 1 comprimat
84 comprimate
90 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Aprovel 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 75 mg comprimate
irbesartan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Clir SNC

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

30 - 56 x 1 - 90 comprimate:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aprovel 150 mg comprimate filmate
irbesartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține: irbesartan 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
30 comprimate
56 comprimate
56 x 1 comprimat
84 comprimate
90 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Aprovel 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 150 mg comprimate
irbesartan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Clir SNC

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

30 - 56 x 1 - 90 comprimate:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aprovel 300 mg comprimate filmate
irbesartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține: irbesartan 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: conține și lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate
28 comprimate
30 comprimate
56 comprimate
56 x 1 comprimat
84 comprimate
90 comprimate
98 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Aprovel 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 300 mg comprimate
irbesartan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Clir SNC

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimate:

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

30 - 56 x 1 - 90 comprimate:

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator
Aprovel 75 mg comprimate
irbesartan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Aprovel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aprovel
3. Cum să luați Aprovel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Aprovel
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Aprovel și pentru ce se utilizează

Aprovel aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Aprovel împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea (dilatarea) vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale. Aprovel întârzie deteriorarea funcției rinichilor la pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2.

Aprovel este utilizat la pacienții adulți

- pentru a trata tensiunea arterială crescută (*hipertensiune arterială esențială*)
- pentru a proteja rinichii la pacienții cu tensiune arterială crescută, diabet zaharat de tip 2 și valori ale analizelor care demonstrează afectarea funcției rinichilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aprovel

Nu luați Aprovel

- dacă sunteți **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați Aprovel la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina.)
- **dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată** și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Aprovel, adresați-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații:**

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă vi se administrează Aprovel pentru **tratamentul bolii de rinichi de natură diabetică**. În acest caz, medicul dumneavoastră poate să vă facă periodic analize de sânge, în special pentru a determina concentrațiile potasiului din sânge în cazul funcționării anormale a rinichilor.

- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu luați Aprovel”.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi punctul privind sarcina).

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost încă pe deplin stabilite.

Aprovel împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați Aprovel” și „Atenționări și precauții”).

Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge dacă luați:

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiu (cum sunt anumite diuretice)
- medicamente care conțin litiu

Dacă luați anumite medicamente pentru ameliorarea durerii, denumite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, efectul irbesartanului poate fi redus.

Aprovel împreună cu alimente și băuturi

Aprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriți tratamentul cu Aprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul Aprovel. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. Aprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Aprovel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Aprovel conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Aprovel

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Mod de administrare

Aprovel se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua Aprovel cu sau fără alimente. Încercați să vă luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați Aprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

▪ **Pacienți cu tensiune arterială crescută**

Doza uzuală este de 150 mg (două comprimate pe zi) o dată pe zi. Doza poate fi crescută după aceea până la 300 mg (patru comprimate pe zi) o dată pe zi, în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.

▪ **Pacienți cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2, cu boală de rinichi**

La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2, doza de întreținere recomandată pentru tratamentul bolii renale asociate este de 300 mg (patru comprimate pe zi) o dată pe zi.

La anumiți pacienți, cum sunt cei **hemodializați** sau cei **cu vârsta peste 75 de ani**, medicul poate recomanda o doză mai mică, în special la începerea tratamentului.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie atins la 4-6 săptămâni după începerea tratamentului.

Utilizarea la copiii și adolescenți

Aprovel nu trebuie administrat la copiii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Aprovel decât trebuie

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Aprovel

Dacă ați uitat, din greșeală, să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

Asemănător altor medicamente similare, la pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, **încetați să mai luați Aprovel și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice pentru pacienții tratați cu Aprovel au fost:

- Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): dacă aveți tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi, analizele de sânge pot arăta o concentrație crescută de potasiu.
- Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): amețeli, senzație de rău/vărsături, oboseală și analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care măsoară funcția mușchilor și a inimii (enzima creatin-kinază). La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi au fost, de asemenea, raportate amețeli la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, tensiune arterială scăzută la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, dureri articulare sau musculare și scăderea concentrației unei proteine din globulele roșii din sânge (hemoglobină).
- Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): accelerarea bătăilor inimii, valuri de căldură asociate cu înroșirea feței, tuse, diaree, indigestie/arsuri în capul pieptului, disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale), durere în piept.

Unele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a Aprovel. Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută sunt: senzație de învârtire, dureri de cap, tulburări ale gustului, zgomote în urechi, crampe musculare, dureri articulare și musculare, scădere a numărului de trombocite, tulburări ale funcției ficatului, creșterea concentrației potasiului în sânge, alterarea funcției rinichilor, inflamații ale vaselor mici de sânge, în special la nivelul pielii (o afecțiune cunoscută sub denumirea de vasculită leucocitoclastică) și reacții alergice severe (șoc anafilactic). De asemenea, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aprovel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Aprovel

- Substanța activă este irbesartanul. Fiecare comprimat de Aprovel 75 mg conține irbesartan 75 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal hidratat, amidon de porumb pregelatinizat și poloxamer 188. Vezi pct. 2 „Aprovel conține lactoză”.

Cum arată Aprovel și conținutul ambalajului

Comprimatele de Aprovel 75 mg sunt albe sau aproape albe, biconvexe și ovale, având o inimă gravată pe una dintre fețe și numărul 2771 inscripționat pe cealaltă față.

Comprimatele de Aprovel 75 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 56 sau 98 de comprimate. Sunt disponibile și cutii cu blistere pentru eliberarea unei unități dozate a 56 x 1 comprimat, destinate livrării în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

Sanofi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Prospect: Informații pentru utilizator
Aprovel 150 mg comprimate
irbesartan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Aprovel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aprovel
3. Cum să luați Aprovel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Aprovel
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Aprovel și pentru ce se utilizează

Aprovel aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Aprovel împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea (dilatarea) vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale. Aprovel întârzie deteriorarea funcției rinichilor la pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2.

Aprovel este utilizat la pacienții adulți

- pentru a trata tensiunea arterială crescută (*hipertensiune arterială esențială*)
- pentru a proteja rinichii la pacienții cu tensiune arterială crescută, diabet zaharat de tip 2 și valori ale analizelor care demonstrează afectarea funcției rinichilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aprovel

Nu luați Aprovel

- dacă sunteți **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați Aprovel la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina.)
- **dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată** și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Aprovel, adresați-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații:**

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă vi se administrează Aprovel pentru **tratamentul bolii de rinichi de natură diabetică**. În acest caz, medicul dumneavoastră poate să vă facă periodic analize de sânge, în special pentru a determina concentrațiile potasiului din sânge în cazul funcționării anormale a rinichilor.

- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu luați Aprovel”.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi punctul privind sarcina).

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost încă pe deplin stabilite.

Aprovel împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați Aprovel” și „Atenționări și precauții”).

Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge dacă luați:

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiu (cum sunt anumite diuretice)
- medicamente care conțin litiu

Dacă luați anumite medicamente pentru ameliorarea durerii, denumite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, efectul irbesartanului poate fi redus.

Aprovel împreună cu alimente și băuturi

Aprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriți tratamentul cu Aprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul Aprovel. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. Aprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Aprovel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Aprovel conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Aprovel

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Mod de administrare

Aprovel se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua Aprovel cu sau fără alimente. Încercați să vă luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați Aprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

- **Pacienți cu tensiune arterială crescută**
Doza uzuală este de 150 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută după aceea până la 300 mg (două comprimate pe zi) o dată pe zi, în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.
- **Pacienți cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2, cu boală de rinichi**
La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2, doza de întreținere recomandată pentru tratamentul bolii renale asociate este de 300 mg (două comprimate pe zi) o dată pe zi.

La anumiți pacienți, cum sunt cei **hemodializați** sau cei **cu vârsta peste 75 de ani**, medicul poate recomanda o doză mai mică, în special la începerea tratamentului.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie atins la 4-6 săptămâni după începerea tratamentului.

Utilizarea la copii și adolescenți

Aprovel nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Aprovel decât trebuie

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Aprovel

Dacă ați uitat, din greșeală, să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

Asemănător altor medicamente similare, la pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, **încetați să mai luați Aprovel și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice pentru pacienții tratați cu Aprovel au fost:

- Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): dacă aveți tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi, analizele de sânge pot arăta o concentrație crescută de potasiu.
- Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): amețeli, senzație de rău/vărsături, oboseală și analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care măsoară funcția mușchilor și a inimii (enzima creatin-kinază). La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi au fost, de asemenea, raportate amețeli la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, tensiune arterială scăzută la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, dureri articulare sau musculare și scăderea concentrației unei proteine din globulele roșii din sânge (hemoglobină).
- Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): accelerarea bătăilor inimii, valuri de căldură asociate cu înroșirea feței, tuse, diaree, indigestie/arsuri în capul pieptului, disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale), durere în piept.

Unele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a Aprovel. Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută sunt: senzație de învârtire, dureri de cap, tulburări ale gustului, zgomote în urechi, crampe musculare, dureri articulare și musculare, scădere a numărului de trombocite, tulburări ale funcției ficatului, creșterea concentrației potasiului în sânge, alterarea funcției rinichilor, inflamații ale vaselor mici de sânge, în special la nivelul pielii (o afecțiune cunoscută sub denumirea de vasculită leucocitoclastică) și reacții alergice severe (șoc anafilactic). De asemenea, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aprovel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Aprovel

- Substanța activă este irbesartanul. Fiecare comprimat de Aprovel 150 mg conține irbesartan 150 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal hidratat, amidon de porumb pregelatinizat și poloxamer 188. Vezi pct. 2 „Aprovel conține lactoză”.

Cum arată Aprovel și conținutul ambalajului

Comprimatele de Aprovel 150 mg sunt albe sau aproape albe, biconvexe și ovale, având o inimă gravată pe una dintre fețe și numărul 2772 inscripționat pe cealaltă față.

Comprimatele de Aprovel 150 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 56 sau 98 de comprimate. Sunt disponibile și cutii cu blistere pentru eliberarea unei unități dozate a 56 x 1 comprimat, destinate livrării în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

Sanofi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Prospect: Informații pentru utilizator
Aprovel 300 mg comprimate
irbesartan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Aprovel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aprovel
3. Cum să luați Aprovel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Aprovel
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Aprovel și pentru ce se utilizează

Aprovel aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Aprovel împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea (dilatarea) vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale. Aprovel întârzie deteriorarea funcției rinichilor la pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2.

Aprovel este utilizat la pacienții adulți

- pentru a trata tensiunea arterială crescută (*hipertensiune arterială esențială*)
- pentru a proteja rinichii la pacienții cu tensiune arterială crescută, diabet zaharat de tip 2 și valori ale analizelor care demonstrează afectarea funcției rinichilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aprovel

Nu luați Aprovel

- dacă sunteți **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați Aprovel la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina.)
- **dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată** și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Aprovel, adresați-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații:**

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă vi se administrează Aprovel pentru **tratamentul bolii de rinichi de natură diabetică**. În acest caz, medicul dumneavoastră poate să vă facă periodic analize de sânge, în special pentru a determina concentrațiile potasiului din sânge în cazul funcționării anormale a rinichilor.

- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu luați Aprovel”.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi punctul privind sarcina).

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost încă pe deplin stabilite.

Aprovel împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați Aprovel” și „Atenționări și precauții”).

Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge dacă luați:

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiu (cum sunt anumite diuretice)
- medicamente care conțin litiu

Dacă luați anumite medicamente pentru ameliorarea durerii, denumite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, efectul irbesartanului poate fi redus.

Aprovel împreună cu alimente și băuturi

Aprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriți tratamentul cu Aprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul Aprovel. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. Aprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Aprovel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Aprovel conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Aprovel

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Mod de administrare

Aprovel se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua Aprovel cu sau fără alimente. Încercați să vă luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați Aprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

- **Pacienți cu tensiune arterială crescută**
Doza uzuală este de 150 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută după aceea până la 300 mg o dată pe zi, în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.
- **Pacienți cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2, cu boală de rinichi**
La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2, doza de întreținere recomandată pentru tratamentul bolii renale asociate este de 300 mg o dată pe zi.

La anumiți pacienți, cum sunt cei **hemodializați** sau cei **cu vârsta peste 75 de ani**, medicul poate recomanda o doză mai mică, în special la începerea tratamentului.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie atins la 4-6 săptămâni după începerea tratamentului.

Utilizarea la copii și adolescenți

Aprovel nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Aprovel decât trebuie

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Aprovel

Dacă ați uitat, din greșeală, să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

Asemănător altor medicamente similare, la pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, **încetați să mai luați Aprovel și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice pentru pacienții tratați cu Aprovel au fost:

- Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): dacă aveți tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi, analizele de sânge pot arăta o concentrație crescută de potasiu.
- Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): amețeli, senzație de rău/vărsături, oboseală și analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care măsoară funcția mușchilor și a inimii (enzima creatin-kinază). La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi au fost, de asemenea, raportate amețeli la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, tensiune arterială scăzută la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, dureri articulare sau musculare și scăderea concentrației unei proteine din globulele roșii din sânge (hemoglobină).
- Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): accelerarea bătăilor inimii, valuri de căldură asociate cu înroșirea feței, tuse, diaree, indigestie/arsuri în capul pieptului, disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale), durere în piept.

Unele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a Aprovel. Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută sunt: senzație de învârtire, dureri de cap, tulburări ale gustului, zgomote în urechi, crampe musculare, dureri articulare și musculare, scădere a numărului de trombocite, tulburări ale funcției ficatului, creșterea concentrației potasiului în sânge, alterarea funcției rinichilor, inflamații ale vaselor mici de sânge, în special la nivelul pielii (o afecțiune cunoscută sub denumirea de vasculită leucocitoclastică) și reacții alergice severe (șoc anafilactic). De asemenea, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aprovel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Aprovel

- Substanța activă este irbesartanul. Fiecare comprimat de Aprovel 300 mg conține irbesartan 300 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal hidratat, amidon de porumb pregelatinizat și poloxamer 188. Vezi pct. 2 „Aprovel conține lactoză”.

Cum arată Aprovel și conținutul ambalajului

Comprimatele de Aprovel 300 mg sunt albe sau aproape albe, biconvexe și ovale, având o inimă gravată pe una dintre fețe și numărul 2773 inscripționat pe cealaltă față.

Comprimatele de Aprovel 300 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 56 sau 98 de comprimate. Sunt disponibile și cutii cu blistere pentru eliberarea unei unități dozate a 56 x 1 comprimat, destinate livrării în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

Sanofi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru utilizator
Aprovel 75 mg comprimate filmate
irbesartan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Aprovel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aprovel
3. Cum să luați Aprovel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Aprovel
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Aprovel și pentru ce se utilizează

Aprovel aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Aprovel împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea (dilatarea) vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale. Aprovel întârzie deteriorarea funcției rinichilor la pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2.

Aprovel este utilizat la pacienții adulți

- pentru a trata tensiunea arterială crescută (*hipertensiune arterială esențială*)
- pentru a proteja rinichii la pacienții cu tensiune arterială crescută, diabet zaharat de tip 2 și valori ale analizelor care demonstrează afectarea funcției rinichilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aprovel

Nu luați Aprovel

- dacă sunteți **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați Aprovel la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina.)
- **dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată** și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Aprovel, adresați-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații:**

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă vi se administrează Aprovel pentru **tratamentul bolii de rinichi de natură diabetică**. În acest caz, medicul dumneavoastră poate să vă facă periodic analize de sânge, în special pentru a determina concentrațiile potasiului din sânge în cazul funcționării anormale a rinichilor.

- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu luați Aprovel”.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi punctul privind sarcina).

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost încă pe deplin stabilite.

Aprovel împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați Aprovel” și „Atenționări și precauții”).

Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge dacă luați:

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiu (cum sunt anumite diuretice)
- medicamente care conțin litiu

Dacă luați anumite medicamente pentru ameliorarea durerii, denumite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, efectul irbesartanului poate fi redus.

Aprovel împreună cu alimente și băuturi

Aprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriți tratamentul cu Aprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul Aprovel. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. Aprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Aprovel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Aprovel conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Aprovel

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Mod de administrare

Aprovel se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua Aprovel cu sau fără alimente. Încercați să vă luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați Aprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

▪ **Pacienți cu tensiune arterială crescută**

Doza uzuală este de 150 mg (două comprimate pe zi) o dată pe zi. Doza poate fi crescută după aceea până la 300 mg (patru comprimate pe zi) o dată pe zi, în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.

▪ **Pacienți cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2, cu boală de rinichi**

La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2, doza de întreținere recomandată pentru tratamentul bolii renale asociate este de 300 mg (patru comprimate pe zi) o dată pe zi.

La anumiți pacienți, cum sunt cei **hemodializați** sau cei **cu vârsta peste 75 de ani**, medicul poate recomanda o doză mai mică, în special la începerea tratamentului.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie atins la 4-6 săptămâni după începerea tratamentului.

Utilizarea la copiii și adolescenți

Aprovel nu trebuie administrat la copiii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Aprovel decât trebuie

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Aprovel

Dacă ați uitat, din greșeală, să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

Asemănător altor medicamente similare, la pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, **încetați să mai luați Aprovel și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice pentru pacienții tratați cu Aprovel au fost:

- Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): dacă aveți tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi, analizele de sânge pot arăta o concentrație crescută de potasiu.
- Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): amețeli, senzație de rău/vărsături, oboseală și analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care măsoară funcția mușchilor și a inimii (enzima creatin-kinază). La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi au fost, de asemenea, raportate amețeli la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, tensiune arterială scăzută la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, dureri articulare sau musculare și scăderea concentrației unei proteine din globulele roșii din sânge (hemoglobină).
- Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): accelerarea bătăilor inimii, valuri de căldură asociate cu înroșirea feței, tuse, diaree, indigestie/arsuri în capul pieptului, disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale), durere în piept.

Unele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a Aprovel. Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută sunt: senzație de învârtire, dureri de cap, tulburări ale gustului, zgomote în urechi, crampe musculare, dureri articulare și musculare, scădere a numărului de trombocite, tulburări ale funcției ficatului, creșterea concentrației potasiului în sânge, alterarea funcției rinichilor, inflamații ale vaselor mici de sânge, în special la nivelul pielii (o afecțiune cunoscută sub denumirea de vasculită leucocitoclastică) și reacții alergice severe (șoc anafilactic). De asemenea, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aprovel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Aprovel

- Substanța activă este irbesartanul. Fiecare comprimat de Aprovel 75 mg conține irbesartan 75 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, hipromeloză, dioxid de siliciu, stearat de magneziu, dioxid de titan, macrogol 3000, ceară Carnauba. Vezi pct. 2 „Aprovel conține lactoză”.

Cum arată Aprovel și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Aprovel 75 mg sunt albe sau aproape albe, biconvexe și ovale, având o inimă gravată pe una dintre fețe și numărul 2871 inscripționat pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de Aprovel 75 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 30, 56, 84, 90 sau 98 de comprimate filmate. Sunt disponibile și cutii cu blistere pentru eliberarea unei unități dozate a 56 x 1 comprimat filmat, destinate livrării în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

Sanofi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Prospect: Informații pentru utilizator
Aprovel 150 mg comprimate filmate
irbesartan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Aprovel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aprovel
3. Cum să luați Aprovel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Aprovel
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Aprovel și pentru ce se utilizează

Aprovel aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Aprovel împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea (dilatarea) vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale. Aprovel întârzie deteriorarea funcției rinichilor la pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2.

Aprovel este utilizat la pacienții adulți

- pentru a trata tensiunea arterială crescută (*hipertensiune arterială esențială*)
- pentru a proteja rinichii la pacienții cu tensiune arterială crescută, diabet zaharat de tip 2 și valori ale analizelor care demonstrează afectarea funcției rinichilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aprovel

Nu luați Aprovel

- dacă sunteți **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați Aprovel la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina.)
- **dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată** și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Aprovel, adresați-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații:**

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă vi se administrează Aprovel pentru **tratamentul bolii de rinichi de natură diabetică**. În acest caz, medicul dumneavoastră poate să vă facă periodic analize de sânge, în special pentru a determina concentrațiile potasiului din sânge în cazul funcționării anormale a rinichilor.

- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu luați Aprovel”.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi punctul privind sarcina).

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost încă pe deplin stabilite.

Aprovel împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați Aprovel” și „Atenționări și precauții”).

Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge dacă luați:

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiu (cum sunt anumite diuretice)
- medicamente care conțin litiu

Dacă luați anumite medicamente pentru ameliorarea durerii, denumite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, efectul irbesartanului poate fi redus.

Aprovel împreună cu alimente și băuturi

Aprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriți tratamentul cu Aprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul Aprovel. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. Aprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Aprovel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Aprovel conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Aprovel

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Mod de administrare

Aprovel se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua Aprovel cu sau fără alimente. Încercați să vă luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați Aprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

- **Pacienți cu tensiune arterială crescută**
Doza uzuală este de 150 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută după aceea până la 300 mg (două comprimate pe zi) o dată pe zi, în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.
- **Pacienți cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2, cu boală de rinichi**
La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2, doza de întreținere recomandată pentru tratamentul bolii renale asociate este de 300 mg (două comprimate pe zi) o dată pe zi.

La anumiți pacienți, cum sunt cei **hemodializați** sau cei **cu vârsta peste 75 de ani**, medicul poate recomanda o doză mai mică, în special la începerea tratamentului.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie atins la 4-6 săptămâni după începerea tratamentului.

Utilizarea la copii și adolescenți

Aprovel nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Aprovel decât trebuie

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Aprovel

Dacă ați uitat, din greșeală, să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

Asemănător altor medicamente similare, la pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, **încetați să mai luați Aprovel și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice pentru pacienții tratați cu Aprovel au fost:

- Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): dacă aveți tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi, analizele de sânge pot arăta o concentrație crescută de potasiu.
- Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): amețeli, senzație de rău/vărsături, oboseală și analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care măsoară funcția mușchilor și a inimii (enzima creatin-kinază). La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi au fost, de asemenea, raportate amețeli la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, tensiune arterială scăzută la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, dureri articulare sau musculare și scăderea concentrației unei proteine din globulele roșii din sânge (hemoglobină).
- Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): accelerarea bătăilor inimii, valuri de căldură asociate cu înroșirea feței, tuse, diaree, indigestie/arsuri în capul pieptului, disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale), durere în piept.

Unele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a Aprovel. Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută sunt: senzație de învârtire, dureri de cap, tulburări ale gustului, zgomote în urechi, crampe musculare, dureri articulare și musculare, scădere a numărului de trombocite, tulburări ale funcției ficatului, creșterea concentrației potasiului în sânge, alterarea funcției rinichilor, inflamații ale vaselor mici de sânge, în special la nivelul pielii (o afecțiune cunoscută sub denumirea de vasculită leucocitoclastică) și reacții alergice severe (șoc anafilactic). De asemenea, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aprovel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Aprovel

- Substanța activă este irbesartanul. Fiecare comprimat de Aprovel 150 mg conține irbesartan 150 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, hipromeloză, dioxid de siliciu, stearat de magneziu, dioxid de titan, macrogol 3000, ceară Carnauba. Vezi pct. 2 „Aprovel conține lactoză”.

Cum arată Aprovel și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Aprovel 150 mg sunt albe sau aproape albe, biconvexe și ovale, având o inimă gravată pe una dintre fețe și numărul 2872 inscripționat pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de Aprovel 150 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 30, 56, 84, 90 sau 98 de comprimate filmate. Sunt disponibile și cutii cu blistere pentru eliberarea unei unități dozate a 56 x 1 comprimat filmat, destinate livrării în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

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

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

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

Sanofi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536389

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

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Prospect: Informații pentru utilizator
Aprovel 300 mg comprimate filmate
irbesartan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Aprovel și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aprovel
3. Cum să luați Aprovel
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Aprovel
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Aprovel și pentru ce se utilizează

Aprovel aparține grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanță produsă în organism, care se leagă de anumiți receptori din vasele de sânge, determinând constricția (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale. Aprovel împiedică legarea angiotensinei II de acești receptori și determină astfel relaxarea (dilatarea) vaselor de sânge și scăderea tensiunii arteriale. Aprovel întârzie deteriorarea funcției rinichilor la pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2.

Aprovel este utilizat la pacienții adulți

- pentru a trata tensiunea arterială crescută (*hipertensiune arterială esențială*)
- pentru a proteja rinichii la pacienții cu tensiune arterială crescută, diabet zaharat de tip 2 și valori ale analizelor care demonstrează afectarea funcției rinichilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aprovel

Nu luați Aprovel

- dacă sunteți **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă sunteți **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitați Aprovel la începutul sarcinii - vezi secțiunea privind sarcina.)
- **dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată** și urmați tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Aprovel, adresați-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații:**

- dacă aveți **vărsături sau diaree semnificative**
- dacă suferiți de **afecțiuni ale rinichilor**
- dacă suferiți de **afecțiuni cardiace**
- dacă vi se administrează Aprovel pentru **tratamentul bolii de rinichi de natură diabetică**. În acest caz, medicul dumneavoastră poate să vă facă periodic analize de sânge, în special pentru a determina concentrațiile potasiului din sânge în cazul funcționării anormale a rinichilor.

- dacă **urmează să fiți supus unei operații** (intervenții chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
 - aliskiren.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp.

Vezi și informațiile de la punctul „Nu luați Aprovel”.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt dacă este utilizat în această fază (vezi punctul privind sarcina).

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost încă pe deplin stabilite.

Aprovel împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă modifice doza și/sau să ia alte măsuri de precauție:

Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu luați Aprovel” și „Atenționări și precauții”).

Este posibil să fie necesar să efectuați analize de sânge dacă luați:

- suplimente de potasiu
- sare dietetică care conține potasiu
- medicamente care economisesc potasiu (cum sunt anumite diuretice)
- medicamente care conțin litiu

Dacă luați anumite medicamente pentru ameliorarea durerii, denumite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, efectul irbesartanului poate fi redus.

Aprovel împreună cu alimente și băuturi

Aprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți (sau ați putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriți tratamentul cu Aprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflați că sunteți gravidă și vă va sfătui să luați un alt medicament în locul Aprovel. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat dacă sunteți gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult, deoarece poate determina leziuni grave la făt, dacă este folosit după a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau sunteți pe cale să alăptați. Aprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează și medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Aprovel să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul tratamentului hipertensiunii arteriale pot să apară, ocazional, amețeli sau oboseală. Dacă observați apariția acestora, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Aprovel conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Aprovel

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Mod de administrare

Aprovel se administrează **pe cale orală**. Înghițiți comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua Aprovel cu sau fără alimente. Încercați să vă luați doza zilnică la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Este important să continuați să luați Aprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedați altfel.

- **Pacienți cu tensiune arterială crescută**
Doza uzuală este de 150 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută după aceea până la 300 mg o dată pe zi, în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.
- **Pacienți cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2, cu boală de rinichi**
La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2, doza de întreținere recomandată pentru tratamentul bolii renale asociate este de 300 mg o dată pe zi.

La anumiți pacienți, cum sunt cei **hemodializați** sau cei **cu vârsta peste 75 de ani**, medicul poate recomanda o doză mai mică, în special la începerea tratamentului.

Efectul maxim de scădere a tensiunii arteriale trebuie atins la 4-6 săptămâni după începerea tratamentului.

Utilizarea la copii și adolescenți

Aprovel nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghițit câteva comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Aprovel decât trebuie

Dacă ați luat din greșeală un număr prea mare de comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Aprovel

Dacă ați uitat, din greșeală, să luați doza zilnică, luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre aceste reacții pot să fie grave și să necesite supraveghere medicală.

Asemănător altor medicamente similare, la pacienții care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacții alergice pe piele (erupții cutanate, urticarie), precum și umflarea localizată a feței, buzelor și/sau a limbii. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome sau dacă simțiți că nu mai aveți aer, **încetați să mai luați Aprovel și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Frecvența reacțiilor adverse menționate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice pentru pacienții tratați cu Aprovel au fost:

- Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): dacă aveți tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi, analizele de sânge pot arăta o concentrație crescută de potasiu.
- Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): amețeli, senzație de rău/vărsături, oboseală și analizele de sânge pot arăta concentrații crescute ale unei enzime care măsoară funcția mușchilor și a inimii (enzima creatin-kinază). La pacienții cu tensiune arterială crescută și diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi au fost, de asemenea, raportate amețeli la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, tensiune arterială scăzută la ridicarea în picioare din poziția culcat sau așezat, dureri articulare sau musculare și scăderea concentrației unei proteine din globulele roșii din sânge (hemoglobină).
- Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): accelerarea bătăilor inimii, valuri de căldură asociate cu înroșirea feței, tuse, diaree, indigestie/arsuri în capul pieptului, disfuncție sexuală (tulburări ale activității sexuale), durere în piept.

Unele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a Aprovel. Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută sunt: senzație de învârtire, dureri de cap, tulburări ale gustului, zgomote în urechi, crampe musculare, dureri articulare și musculare, scădere a numărului de trombocite, tulburări ale funcției ficatului, creșterea concentrației potasiului în sânge, alterarea funcției rinichilor, inflamații ale vaselor mici de sânge, în special la nivelul pielii (o afecțiune cunoscută sub denumirea de vasculită leucocitoclastică) și reacții alergice severe (șoc anafilactic). De asemenea, au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de icter (îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aprovel

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Aprovel

- Substanța activă este irbesartanul. Fiecare comprimat de Aprovel 300 mg conține irbesartan 300 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, hipromeloză, dioxid de siliciu, stearat de magneziu, dioxid de titan, macrogol 3000, ceară Carnauba. Vezi pct. 2 „Aprovel conține lactoză”.

Cum arată Aprovel și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Aprovel 300 mg sunt albe sau aproape albe, biconvexe și ovale, având o inimă gravată pe una dintre fețe și numărul 2873 inscripționat pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de Aprovel 300 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 14, 28, 30, 56, 84, 90 sau 98 de comprimate filmate. Sunt disponibile și cutii cu blistere pentru eliberarea unei unități dozate a 56 x 1 comprimat filmat, destinate livrării în spitale.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

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

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

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

Sanofi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536389

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

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>