ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 75 mg comprimate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conţine irbesartan 75 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate albe sau aproape albe, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o faţă şi numărul 2771 inscripţionat pe cealaltă faţă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Aprovel este indicat la adulţi pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale.

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

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Doza uzuală iniţială şi de întreţinere 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 iniţierea tratamentului cu 75 mg irbesartan pe zi, în special la pacienţii hemodializaţi şi la pacienţii cu vârsta peste 75 ani.

La pacienţii a căror afecţiune 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 şi 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 pacienţii hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul trebuie iniţiat cu doza de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, care se creşte până la 300 mg irbesartan o dată pe zi, aceasta fiind doza de întreţinere cea mai adecvată pentru tratamentul bolii renale.

Beneficiul la nivel renal pentru Aprovel la pacienţii 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 ţintă (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 şi 5.1).

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală. La pacienţii hemodializaţi trebuie luată în considerare o doză iniţială mai mică (75 mg irbesartan) (vezi pct. 4.4).

*Insuficienţă hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Nu există experienţă clinică la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.

*Vârstnici*:

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

*Copii şi adolescenţi*

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

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

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

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

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

Hipertensiune arterială renovasculară: în cazul în care pacienţii cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcţional sunt trataţi cu medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron există un risc crescut de hipotensiune arterială severă şi insuficienţă renală. Cu toate că acest risc nu a fost documentat pentru Aprovel, un efect similar trebuie anticipat după administrarea antagoniştilor receptorilor pentru angiotensină II.

Insuficienţă renală şi transplant renal: atunci când Aprovel este utilizat la pacienţi cu insuficienţă renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului şi creatininei. Nu există experienţă privind administrarea Aprovel la pacienţi cu transplant renal recent.

Pacienţi hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 şi boală renală: într-o analiză a rezultatelor unui studiu efectuat la pacienţi cu boală renală avansată, efectele irbesartanului, atât asupra evenimentelor renale cât şi asupra celor cardiovasculare, nu au fost uniforme în toate subgrupurile. Efectele au apărut mai puţin favorabile, în special, la femei şi la subiecţii 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, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Hiperkaliemie: ca şi în cazul altor medicamente care influenţează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, hiperkaliemia poate să apară în timpul tratamentului cu Aprovel, în special în prezenţa insuficienţei renale, proteinuriei cu semnificaţie clinică datorată bolii renale diabetice şi/sau insuficienţei cardiace. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.5).

Hipoglicemie: Aprovel poate induce hipoglicemie, mai ales la pacienții cu diabet zaharat. La pacienții tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice, trebuie luată în considerare o monitorizare adecvată a glicemiei; atunci când este indicat, poate fi necesară o ajustare a dozei de insulină sau medicamente antidiabetice (vezi pct. 4.5).

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

Stenoză aortică şi mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca şi în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauţie specială la pacienţii cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

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

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

Aşa cum s-a observat şi în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, irbesartanul şi ceilalţi antagonişti ai angiotensinei par mai puţin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, comparativ cu cei din alte rase, probabil datorită prevalenţei mai mari a unor concentraţii plasmatice mici de renină în populaţia hipertensivă de culoare (vezi pct. 5.1).

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

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

Excipienți:

Aprovel 75 mg comprimate conține lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Aprovel 75 mg comprimate conține sodiu. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Diuretice şi alte antihipertensive: alte antihipertensive pot creşte efectele hipotensive ale irbesartanului; cu toate acestea, Aprovel a fost administrat în condiţii de siguranţă în asociere cu alte antihipertensive, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu cu acţiune de lungă durată şi diureticele tiazidice. Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate provoca hipovolemie şi risc de hipotensiune arterială atunci când se iniţiază tratamentul cu Aprovel (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conţin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină‑angiotensină‑aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi diminuarea funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Suplimente de potasiu şi diuretice care economisesc potasiu: pe baza experienţei cu alte medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu, a suplimentelor de potasiu, a substituenţilor de sare care conţin potasiu sau a altor medicamente care pot creşte kaliemia (de exemplu, heparina) poate duce la creşterea kaliemiei şi, 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 creşteri reversibile ale concentraţiilor plasmatice şi toxicităţii 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 dovedeşte necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

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

Ca şi în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate creşte riscul de deteriorare a funcţiei renale, cu posibilitatea apariţiei insuficienţei renale acute şi a creşterii kaliemiei, în special la pacienţii cu afectare prealabilă a funcţiei renale. Această asociere trebuie administrată cu prudenţă, în special la vârstnici. Pacienţii trebuie hidrataţi adecvat şi trebuie monitorizată funcţia renală după iniţierea tratamentului asociat şi, ulterior, periodic.

Repaglinidă: irbesartanul poate inhiba OATP1B1 (*Organic Anion Transport Polypeptides 1B1)*. În cadrul unui studiu clinic, s-a raportat faptul că irbesartanul a crescut valorile Cmax și ASC pentru repaglinidă (substrat al OATP1B1) de 1,8 ori și, respectiv, de 1,3 ori atunci când a fost administrat cu 1 oră înainte de repaglinidă. În cadrul unui alt studiu, nu s-a raportat nicio interacțiune farmacocinetică relevantă atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei în tratamentul antidiabetic, cum este cea de repaglinidă (vezi pct. 4.4).

Informaţii suplimentare privind interacţiunile irbesartanului:în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influenţată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 şi în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacţiuni 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 şi 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 şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuşi, nu poate fi exclusă o creştere mică a riscului. Deşi nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepţia cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esenţială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcţiei renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) şi toxicitate neonatală (insuficienţă 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 funcţiei renale şi a craniului.

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

Alăptarea

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

Nu se cunoaşte dacă irbesartanul sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la şobolan au evidenţiat excreţia irbesartanului sau a metaboliţilor acestuia în lapte (pentru informaţii detaliate, vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilităţii la şobolanii trataţi şi nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinţi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Ţinând cont de proprietăţile sale farmacodinamice, este puţin 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 ameţeli sau oboseală.

4.8 Reacţii adverse

În studiile clinice controlate cu placebo, la pacienţi cu hipertensiune arterială, incidenţa totală a evenimentelor adverse nu a prezentat diferenţe între grupul tratat cu irbesartan (56,2%) şi grupul la care s-a administrat placebo (56,5%). Întreruperile tratamentului din cauza oricărui eveniment advers, clinic sau paraclinic, au fost mai puţin frecvente la pacienţii trataţi cu irbesartan (3,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (4,5%). Incidenţa evenimentelor adverse nu a fost dependentă de doză (în intervalul dozelor recomandate), de sex, vârstă, rasă sau de durata tratamentului.

La pacienţii hipertensivi diabetici cu microalbuminurie şi funcţie renală normală, s-au raportat ameţeli ortostatice şi hipotensiune arterială ortostatică la 0,5% din pacienţi (adică mai puţin frecvent), dar în plus faţă de placebo.

Următorul tabel prezintă reacţiile adverse care au fost raportate în studiile clinice controlate cu placebo, în cadrul cărora s-a administrat irbesartan la 1965 pacienţi. Termenii marcaţi cu asterisc (\*) se referă la reacţiile adverse care au fost raportate suplimentar faţă de placebo la > 2% din pacienţii hipertensivi diabetici, cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică.

Frecvenţa reacţiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenţii:

foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Reacţiile adverse raportate suplimentar după punerea pe piaţă a medicamentului sunt, de asemenea, enumerate. Aceste reacţii provin din raportările spontane.

Tulburări hematologice şi limfatice

Cu frecvenţă necunoscută: anemie, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvenţă necunoscută: reacţii de hipersensibilitate precum angioedem, erupţii cutanate, urticarie, reacție anafilactică, șoc anafilactic

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Cu frecvenţă necunoscută: hiperkaliemie, hipoglicemie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: ameţeli, ameţeli ortostatice\*

Cu frecvenţă necunoscută: vertij, cefalee

Tulburări acustice şi vestibulare

Cu frecvenţă necunoscută: tinitus

Tulburări cardiace

Mai puţin frecvente: tahicardie

Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune ortostatică \*

Mai puţin frecvente: hiperemie facială

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale

Mai puţin frecvente: tuse

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greaţă/vărsături

Mai puţin frecvente: diaree, dispepsie/pirozis

Cu frecvenţă necunoscută: disgeuzie

Tulburări hepatobiliare

Mai puţin frecvente: icter

Cu frecvenţă necunoscută: hepatită, modificări ale funcţiei hepatice

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Cu frecvenţă necunoscută: vasculită leucocitoclastică

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv

Frecvente: dureri musculo-scheletice\*

Cu frecvenţă necunoscută: artralgie, mialgie (în unele cazuri asociate cu creşterea concentraţiilor plasmatice de creatin-kinază), crampe musculare

Tulburări renale şi ale căilor urinare

Cu frecvenţă necunoscută: alterarea funcţiei renale, inclusiv cazuri de insuficienţă renală la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale aparatului genital şi sânului

Mai puţin frecvente: disfuncţie sexuală

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare

Frecvente: fatigabilitate

Mai puţin frecvente: durere toracică

Investigaţii diagnostice

Foarte frecvente: Hiperkaliemia\* a apărut mai frecvent la pacienţii diabetici trataţi cu irbesartan, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. La pacienţii hipertensivi diabetici, cu microalbuminurie şi funcţie renală normală, hiperkaliemia (≥ 5,5 mEq/l) a apărut la 29,4% din pacienţii din grupul tratat cu irbesartan în doză de 300 mg şi la 22% din pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo. La pacienţii hipertensivi diabetici, cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică, hiperkaliemia (≥ 5,5 mEq/l) s-a observat la 46,3% din pacienţii din grupul tratat cu irbesartan şi la 26,3% din pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo.

Frecvente: la subiecţii trataţi cu irbesartan, s-au observat frecvent (1,7%) creşteri semnificative ale creatin-kinazei plasmatice. Niciuna dintre aceste creşteri nu s-a asociat cu evenimente musculo-scheletice identificabile clinic.

La 1,7% din pacienţii hipertensivi cu nefropatie diabetică avansată, trataţi cu irbesartan, s-a observat o scădere a valorilor hemoglobinei\*, fără semnificaţie clinică.

Copii şi adolescenţi

Într-un studiu randomizat care a inclus 318 copii şi adolescenţi cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 şi 16 ani, în faza dublu-orb cu durata de 3 săptămâni au apărut următoarele reacţii adverse: cefalee (7,9%), hipotensiune arterială (2,2%), ameţeli (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 creşterea valorilor creatininei (6,5%) şi ale creatin-kinazei la 2% din copiii trataţi.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Mecanism de acţiune:

Irbesartanul este un antagonist puternic şi selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (tip AT1), activ după administrare pe cale orală.Se consideră că blochează toate acţiunile 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 creşterea concentraţiilor plasmatice de renină şi de angiotensină II şi scăderea concentraţiei plasmatice de aldosteron. Concentraţiile plasmatice 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 şi care metabolizează şi bradikinina la metaboliţi inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-şi exercita activitatea.

Eficacitate clinică

*Hipertensiune arterială*

Irbesartanul scade tensiunea arterială, cu modificarea minimă a frecvenţei cardiace. Scăderea tensiunii arteriale este dependentă de doză, cu o tendinţă 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 poziţie şezândă, 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 obţine la 3-6 ore după administrare şi efectul antihipertensiv se menţine timp de cel puţin 24 ore. După 24 ore, la dozele recomandate, scăderea tensiunii arteriale este încă de 60-70% din scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice şi 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) şi asupra tensiunii arteriale medii pe 24 ore similare cu cele produse de administrarea aceleiaşi doze zilnice totale, fracţionate în două prize.

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

Efectele antihipertensive ale irbesartanului şi diureticelor tiazidice sunt aditive. La pacienţii 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 influenţată de vârstă sau sex. Ca şi în cazul altor medicamente care acţionează asupra sistemul renină-angiotensină, pacienţii 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 pacienţilor de culoare se apropie de cel al pacienţilor de rasă caucaziană.

Nu există niciun efect semnificativ clinic asupra uricemiei sau uricozuriei.

*Copii şi adolescenţi*

Scăderea tensiunii arteriale a fost evaluată prin dozarea controlată a irbesartanului cu 0,5 mg/kg (scăzută), 1,5 mg/kg (medie) şi 4,5 mg/kg (ridicată), pe o perioadă de 3 săptămâni, la 318 pacienţi hipertensivi sau la cei cu risc (diabet, antecedente familiale de hipertensiune), copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 16 ani. La sfârşitul celor trei săptămâni, scăderea medie faţă de valoarea iniţială a variabilei principale de eficacitate, tensiunea arterială sistolică în poziţie şezândă (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 diferenţe semnificative între aceste doze. Modificarea medie ajustată a tensiunii arteriale diastolice în poziţie şezândă (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 pacienţii au fost randomizaţi din nou pentru a li se administra, fie substanţă activă, fie placebo, pacienţii la care s-a administrat placebo au prezentat o creştere de 2,4 şi 2,0 mm Hg a SeSBP şi SeDBP, comparativ cu modificări de +0,1 şi, respectiv, -0,3 mm Hg la pacienţii trataţi cu toate dozele de irbesartan (vezi pct. 4.2).

*Hipertensiune arterială şi diabet zaharat de tip 2, cu boală renală*

Studiul „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” evidenţiază că irbesartanul încetineşte progresia bolii renale la pacienţii cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică. IDNT a fost un studiu de morbiditate şi mortalitate, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat Aprovel, amlodipină şi placebo. Efectele Aprovel pe termen lung (în medie 2,6 ani) asupra progresiei afecţiunii renale şi asupra mortalităţii de orice cauză au fost studiate la 1715 pacienţi hipertensivi, cu diabet zaharat de tip 2, proteinurie ≥ 900 mg/zi şi creatininemie cuprinsă în intervalul 1,0‑3,0 mg/dl. La pacienţi s-au administrat doze progresive, în funcţie de tolerabilitate, începând cu 75 mg irbesartan până la o doză de întreţinere de 300 mg Aprovel, de la 2,5 mg amlodipină până la 10 mg amlodipină sau placebo. În toate grupurile de tratament, pacienţilor 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 ţintă, de ≤ 135/85 mm Hg sau la o scădere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice, dacă valoarea iniţială a acesteia era > 160 mm Hg. Şaizeci la sută (60%) dintre pacienţii din grupul placebo au atins această valoare a tensiunii arteriale ţintă, iar din grupurile irbesartan şi amlodipină 76% şi, 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 pacienţii din grupul cu irbesartan au atins obiectivul primar combinat renal, comparativ cu 39% şi 41% în grupurile placebo şi, respectiv, amlodipină [reducerea riscului relativ cu 20% comparativ cu placebo (p = 0,024) şi 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 mortalităţii de orice cauză, în timp ce s-a observat o tendinţă pozitivă de reducere a SFN şi o reducere semnificativă în ceea ce priveşte dublarea valorii creatininemiei.

Efectul tratamentului a fost evaluat pentru subgrupuri care au ţinut cont de sex, rasă, vârstă, durata bolii diabetice, valorile iniţiale ale tensiunii arteriale, creatininemiei şi albuminuriei. În subgrupurile alcătuite din femei şi din pacienţi de culoare, care au reprezentat 32% şi, respectiv, 26% din populaţia totală studiată, nu s-a evidenţiat un beneficiu renal, cu toate că intervalele de încredere nu l-au exclus. De asemenea, pentru obiectivul secundar, constituit din evenimente cardiovasculare letale şi non‑letale, nu au existat diferenţe între cele trei grupuri din populaţia totală studiată, cu toate că s-a constatat o creştere a incidenţei infarctului miocardic non-letal la femei şi o scădere a incidenţei infarctului miocardic non-letal la bărbaţi, în grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu placebo. La femeile din grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu amlodipină, s-a observat o creştere a incidenţei infarctului miocardic non-letal şi a accidentului vascular cerebral, în timp ce spitalizarea impusă de insuficienţa cardiacă a fost redusă în populaţia totală studiată. Cu toate acestea, nu s-a stabilit nicio explicaţie adecvată pentru aceste constatări la femei.

Studiul „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” evidenţiază că irbesartanul în doză de 300 mg întârzie progresia către proteinurie cu semnificaţie clinică la pacienţii cu microalbuminurie. IRMA 2 a fost un studiu de morbiditate, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 590 pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, microalbuminurie (30‑300 mg/zi) şi funcţie renală normală (creatininemie ≤ 1,5 mg/dl la bărbaţi şi < 1,1 mg/dl la femei). Studiul a evaluat efectele Aprovel pe termen lung (2 ani) asupra progresiei către proteinurie cu semnificaţie clinică – rata excreţiei urinare a albuminei (REUA) > 300 mg/zi şi o creştere a REUA cu cel puţin 30% din valoarea iniţială. Tensiunea arterială predefinită drept ţintă a fost ≤ 135/85 mm Hg. Dacă a fost necesar, s-au adăugat medicamente antihipertensive suplimentare (excluzând inhibitorii ECA, antagoniştii receptorilor pentru angiotensină II şi blocanţii dihidropiridinici ai canalelor de calciu), pentru a ajuta la atingerea tensiunii arteriale ţintă. În timp ce, la toate grupurile de tratament, s‑au atins valori similare ale tensiunii arteriale, mai puţini au fost pacienţii care au atins obiectivul final de proteinurie cu semnificaţie 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 semnificaţie clinică a fost evidentă încă din primele trei luni de tratament şi 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) şi 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 şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.

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

Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi 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 pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi 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 şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcţiei 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 Proprietăţi 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 influenţează semnificativ biodisponibilitatea irbesartanului.

Distribuție

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

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, 80‑85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului nemodificat. Irbesartanul este metabolizat hepatic prin glucurono-conjugare şi oxidare. Metabolitul circulant principal este glucuronatul de irbesartan (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* au evidenţiat 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, proporţională cu doza, la doze cuprinse între 10 mg şi 600 mg. S-a observat o creştere mai mică decât cea proporţională a absorbţiei orale, la doze mai mari de 600 mg irbesartan (dublul dozei maxime recomandate); mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Concentraţiile plasmatice maxime se ating la 1,5‑2 ore după administrarea orală. Clearance-ul total şi cel renal sunt de 157‑176 ml/minut şi, respectiv, de 3‑3,5 ml/minut. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11‑15 ore. Concentraţiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la iniţierea 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 concentraţii plasmatice de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferenţe în ceea ce priveşte timpul de înjumătăţire plasmatică şi acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp (ASC) şi ale concentraţiei plasmatice maxime (Cmax) pentru irbesartan au fost ceva mai mari la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani), comparativ cu subiecţii tineri (18‑40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice.

Eliminare

Irbesartanul şi metaboliţii săi sunt eliminaţi pe cale biliară şi renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, aproximativ 20% din radioactivitate se regăseşte în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puţin de 2% din doză se excretă în urină, sub formă de irbesartan nemodificat.

Copii şi adolescenţi

Farmacocinetica irbesartanului s-a evaluat la 23 de copii hipertensivi, după administrarea unor doze zilnice unice şi 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 evaluaţi prin comparaţie cu farmacocinetica de la adult (doisprezece copii peste 12 ani, nouă copii cu vârsta între 6 şi 12 ani). Rezultatele au evidenţiat că Cmax, ASC şi vitezele clearence-ului au fost comparabile cu cele observate la pacienţii adulţi 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.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu ciroză uşoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ.

Nu s-au efectuat studii la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

5.3Date preclinice de siguranţă

La dozele relevante clinic nu s-a evidenţiat toxicitate anormală sistemică sau toxicitate de organ ţintă. În studiile non-clinice de siguranţă, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg şi zi la şobolan şi ≥ 100 mg/kg şi zi la maimuţa Macaccus) au produs o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg şi zi), administrate la şobolan şi la maimuţa Macaccus, irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstiţială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creşterea concentraţiilor plasmatice ale ureei şi creatininei), modificări considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare (la şobolan la doze ≥ 90 mg/kg şi zi, la maimuţa Macaccus la doze ≥ 10 mg/kg şi zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind produse prin acţiunea farmacologică a irbesartanului. La om, la doze terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanţă.

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

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

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

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal hidratat

Amidon de porumb pregelatinizat

Poloxamer 188

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura şi conţinutul 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 unităţi dozate.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris ‑ Franţa

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 150 mg comprimate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conţine irbesartan 150 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate albe sau aproape albe, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o faţă şi numărul 2772 inscripţionat pe cealaltă faţă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Aprovel este indicat la adulţi pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale.

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

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Doza uzuală iniţială şi de întreţinere 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 iniţierea tratamentului cu 75 mg irbesartan pe zi, în special la pacienţii hemodializaţi şi la pacienţii cu vârsta peste 75 ani.

La pacienţii a căror afecţiune 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 şi 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 pacienţii hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul trebuie iniţiat cu doza de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, care se creşte până la 300 mg irbesartan o dată pe zi, aceasta fiind doza de întreţinere cea mai adecvată pentru tratamentul bolii renale.

Beneficiul la nivel renal pentru Aprovel la pacienţii 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 ţintă (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 şi 5.1).

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală. La pacienţii hemodializaţi trebuie luată în considerare o doză iniţială mai mică (75 mg irbesartan) (vezi pct. 4.4).

*Insuficienţă hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Nu există experienţă clinică la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.

*Vârstnici*

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

*Copii şi adolescenţi*

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

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

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

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

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

Hipertensiune arterială renovasculară: în cazul în care pacienţii cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcţional sunt trataţi cu medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron există un risc crescut de hipotensiune arterială severă şi insuficienţă renală. Cu toate că acest risc nu a fost documentat pentru Aprovel, un efect similar trebuie anticipat după administrarea antagoniştilor receptorilor pentru angiotensină II.

Insuficienţă renală şi transplant renal: atunci când Aprovel este utilizat la pacienţi cu insuficienţă renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului şi creatininei. Nu există experienţă privind administrarea Aprovel la pacienţi cu transplant renal recent.

Pacienţi hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 şi boală renală: într-o analiză a rezultatelor unui studiu efectuat la pacienţi cu boală renală avansată, efectele irbesartanului, atât asupra evenimentelor renale cât şi asupra celor cardiovasculare, nu au fost uniforme în toate subgrupurile. Efectele au apărut mai puţin favorabile, în special, la femei şi la subiecţii 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, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Hiperkaliemie: ca şi în cazul altor medicamente care influenţează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, hiperkaliemia poate să apară în timpul tratamentului cu Aprovel, în special în prezenţa insuficienţei renale, proteinuriei cu semnificaţie clinică datorată bolii renale diabetice şi/sau insuficienţei cardiace. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.5).

Hipoglicemie: Aprovel poate induce hipoglicemie, mai ales la pacienții cu diabet zaharat. La pacienții tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice, trebuie luată în considerare o monitorizare adecvată a glicemiei; atunci când este indicat, poate fi necesară o ajustare a dozei de insulină sau medicamente antidiabetice (vezi pct. 4.5).

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

Stenoză aortică şi mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca şi în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauţie specială la pacienţii cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

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

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

Aşa cum s-a observat şi în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, irbesartanul şi ceilalţi antagonişti ai angiotensinei par mai puţin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, comparativ cu cei din alte rase, probabil datorită prevalenţei mai mari a unor concentraţii plasmatice mici de renină în populaţia hipertensivă de culoare (vezi pct. 5.1).

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

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

Excipienți:

Aprovel 150 mg comprimate conține lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Aprovel 150 mg comprimate conține sodiu. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Diuretice şi alte antihipertensive: alte antihipertensive pot creşte efectele hipotensive ale irbesartanului; cu toate acestea, Aprovel a fost administrat în condiţii de siguranţă în asociere cu alte antihipertensive, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu cu acţiune de lungă durată şi diureticele tiazidice. Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate provoca hipovolemie şi risc de hipotensiune arterială atunci când se iniţiază tratamentul cu Aprovel (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conţin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină‑angiotensină‑aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi diminuarea funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Suplimente de potasiu şi diuretice care economisesc potasiu: pe baza experienţei cu alte medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu, a suplimentelor de potasiu, a substituenţilor de sare care conţin potasiu sau a altor medicamente care pot creşte kaliemia (de exemplu, heparina) poate duce la creşterea kaliemiei şi, 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 creşteri reversibile ale concentraţiilor plasmatice şi toxicităţii 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 dovedeşte necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

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

Ca şi în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate creşte riscul de deteriorare a funcţiei renale, cu posibilitatea apariţiei insuficienţei renale acute şi a creşterii kaliemiei, în special la pacienţii cu afectare prealabilă a funcţiei renale. Această asociere trebuie administrată cu prudenţă, în special la vârstnici. Pacienţii trebuie hidrataţi adecvat şi trebuie monitorizată funcţia renală după iniţierea tratamentului asociat şi, ulterior, periodic.

Repaglinidă: irbesartanul poate inhiba OATP1B1 (*Organic Anion Transport Polypeptides 1B1)*. În cadrul unui studiu clinic, s-a raportat faptul că irbesartanul a crescut valorile Cmax și ASC pentru repaglinidă (substrat al OATP1B1) de 1,8 ori și, respectiv, de 1,3 ori atunci când a fost administrat cu 1 oră înainte de repaglinidă. În cadrul unui alt studiu, nu s-a raportat nicio interacțiune farmacocinetică relevantă atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei în tratamentul antidiabetic, cum este cea de repaglinidă (vezi pct. 4.4).

Informaţii suplimentare privind interacţiunile irbesartanului:în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influenţată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 şi în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacţiuni 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 şi 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 şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuşi, nu poate fi exclusă o creştere mică a riscului. Deşi nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepţia cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esenţială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcţiei renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) şi toxicitate neonatală (insuficienţă 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 funcţiei renale şi a craniului.

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

Alăptarea

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

Nu se cunoaşte dacă irbesartanul sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la şobolan au evidenţiat excreţia irbesartanului sau a metaboliţilor acestuia în lapte (pentru informaţii detaliate, vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilităţii la şobolanii trataţi şi nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinţi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Ţinând cont de proprietăţile sale farmacodinamice, este puţin 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 ameţeli sau oboseală.

4.8 Reacţii adverse

În studiile clinice controlate cu placebo, la pacienţi cu hipertensiune arterială, incidenţa totală a evenimentelor adverse nu a prezentat diferenţe între grupul tratat cu irbesartan (56,2%) şi grupul la care s-a administrat placebo (56,5%). Întreruperile tratamentului din cauza oricărui eveniment advers, clinic sau paraclinic, au fost mai puţin frecvente la pacienţii trataţi cu irbesartan (3,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (4,5%). Incidenţa evenimentelor adverse nu a fost dependentă de doză (în intervalul dozelor recomandate), de sex, vârstă, rasă sau de durata tratamentului.

La pacienţii hipertensivi diabetici cu microalbuminurie şi funcţie renală normală, s-au raportat ameţeli ortostatice şi hipotensiune arterială ortostatică la 0,5% din pacienţi (adică mai puţin frecvent), dar în plus faţă de placebo.

Următorul tabel prezintă reacţiile adverse care au fost raportate în studiile clinice controlate cu placebo, în cadrul cărora s-a administrat irbesartan la 1965 pacienţi. Termenii marcaţi cu asterisc (\*) se referă la reacţiile adverse care au fost raportate suplimentar faţă de placebo la > 2% din pacienţii hipertensivi diabetici, cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică.

Frecvenţa reacţiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenţii:

foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Reacţiile adverse raportate suplimentar după punerea pe piaţă a medicamentului sunt, de asemenea, enumerate. Aceste reacţii provin din raportările spontane.

Tulburări hematologice şi limfatice

Cu frecvenţă necunoscută: anemie, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvenţă necunoscută: reacţii de hipersensibilitate precum angioedem, erupţii cutanate, urticarie, reacție anafilactică, șoc anafilactic

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Cu frecvenţă necunoscută: hiperkaliemie, hipoglicemie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: ameţeli, ameţeli ortostatice\*

Cu frecvenţă necunoscută: vertij, cefalee

Tulburări acustice şi vestibulare

Cu frecvenţă necunoscută: tinitus

Tulburări cardiace

Mai puţin frecvente: tahicardie

Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune ortostatică \*

Mai puţin frecvente: hiperemie facială

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale

Mai puţin frecvente: tuse

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greaţă/vărsături

Mai puţin frecvente: diaree, dispepsie/pirozis

Cu frecvenţă necunoscută: disgeuzie

Tulburări hepatobiliare

Mai puţin frecvente: icter

Cu frecvenţă necunoscută: hepatită, modificări ale funcţiei hepatice

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Cu frecvenţă necunoscută: vasculită leucocitoclastică

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv

Frecvente: dureri musculo-scheletice\*

Cu frecvenţă necunoscută: artralgie, mialgie (în unele cazuri asociate cu creşterea concentraţiilor plasmatice de creatin-kinază), crampe musculare

Tulburări renale şi ale căilor urinare

Cu frecvenţă necunoscută: alterarea funcţiei renale, inclusiv cazuri de insuficienţă renală la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale aparatului genital şi sânului

Mai puţin frecvente: disfuncţie sexuală

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare

Frecvente: fatigabilitate

Mai puţin frecvente: durere toracică

Investigaţii diagnostice

Foarte frecvente: Hiperkaliemia\* a apărut mai frecvent la pacienţii diabetici trataţi cu irbesartan, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. La pacienţii hipertensivi diabetici, cu microalbuminurie şi funcţie renală normală, hiperkaliemia (≥ 5,5 mEq/l) a apărut la 29,4% din pacienţii din grupul tratat cu irbesartan în doză de 300 mg şi la 22% din pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo. La pacienţii hipertensivi diabetici, cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică, hiperkaliemia (≥ 5,5 mEq/l) s-a observat la 46,3% din pacienţii din grupul tratat cu irbesartan şi la 26,3% din pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo.

Frecvente: la subiecţii trataţi cu irbesartan, s-au observat frecvent (1,7%) creşteri semnificative ale creatin-kinazei plasmatice. Niciuna dintre aceste creşteri nu s-a asociat cu evenimente musculo-scheletice identificabile clinic.

La 1,7% din pacienţii hipertensivi cu nefropatie diabetică avansată, trataţi cu irbesartan, s-a observat o scădere a valorilor hemoglobinei\*, fără semnificaţie clinică.

Copii şi adolescenţi

Într-un studiu randomizat care a inclus 318 copii şi adolescenţi cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 şi 16 ani, în faza dublu-orb cu durata de 3 săptămâni au apărut următoarele reacţii adverse: cefalee (7,9%), hipotensiune arterială (2,2%), ameţeli (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 creşterea valorilor creatininei (6,5%) şi ale creatin-kinazei la 2% din copiii trataţi.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Mecanism de acţiune:irbesartanul este un antagonist puternic şi selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (tip AT1), activ după administrare pe cale orală.Se consideră că blochează toate acţiunile 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 creşterea concentraţiilor plasmatice de renină şi de angiotensină II şi scăderea concentraţiei plasmatice de aldosteron. Concentraţiile plasmatice 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 şi care metabolizează şi bradikinina la metaboliţi inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-şi exercita activitatea.

Eficacitate clinică

*Hipertensiune arterială*

Irbesartanul scade tensiunea arterială, cu modificarea minimă a frecvenţei cardiace. Scăderea tensiunii arteriale este dependentă de doză, cu o tendinţă 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 poziţie şezândă, 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 obţine la 3-6 ore după administrare şi efectul antihipertensiv se menţine timp de cel puţin 24 ore. După 24 ore, la dozele recomandate, scăderea tensiunii arteriale este încă de 60-70% din scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice şi 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) şi asupra tensiunii arteriale medii pe 24 ore similare cu cele produse de administrarea aceleiaşi doze zilnice totale, fracţionate în două prize.

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

Efectele antihipertensive ale irbesartanului şi diureticelor tiazidice sunt aditive. La pacienţii 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 influenţată de vârstă sau sex. Ca şi în cazul altor medicamente care acţionează asupra sistemul renină-angiotensină, pacienţii 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 pacienţilor de culoare se apropie de cel al pacienţilor de rasă caucaziană.

Nu există niciun efect semnificativ clinic asupra uricemiei sau uricozuriei.

*Copii şi adolescenţi*

Scăderea tensiunii arteriale a fost evaluată prin dozarea controlată a irbesartanului cu 0,5 mg/kg (scăzută), 1,5 mg/kg (medie) şi 4,5 mg/kg (ridicată), pe o perioadă de 3 săptămâni, la 318 pacienţi hipertensivi sau la cei cu risc (diabet, antecedente familiale de hipertensiune), copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 16 ani. La sfârşitul celor trei săptămâni, scăderea medie faţă de valoarea iniţială a variabilei principale de eficacitate, tensiunea arterială sistolică în poziţie şezândă (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 diferenţe semnificative între aceste doze. Modificarea medie ajustată a tensiunii arteriale diastolice în poziţie şezândă (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 pacienţii au fost randomizaţi din nou pentru a li se administra, fie substanţă activă, fie placebo, pacienţii la care s-a administrat placebo au prezentat o creştere de 2,4 şi 2,0 mm Hg a SeSBP şi SeDBP, comparativ cu modificări de +0,1 şi, respectiv, -0,3 mm Hg la pacienţii trataţi cu toate dozele de irbesartan (vezi pct. 4.2).

*Hipertensiune arterială şi diabet zaharat de tip 2, cu boală renală*

Studiul „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” evidenţiază că irbesartanul încetineşte progresia bolii renale la pacienţii cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică. IDNT a fost un studiu de morbiditate şi mortalitate, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat Aprovel, amlodipină şi placebo. Efectele Aprovel pe termen lung (în medie 2,6 ani) asupra progresiei afecţiunii renale şi asupra mortalităţii de orice cauză au fost studiate la 1715 pacienţi hipertensivi, cu diabet zaharat de tip 2, proteinurie ≥ 900 mg/zi şi creatininemie cuprinsă în intervalul 1,0‑3,0 mg/dl. La pacienţi s-au administrat doze progresive, în funcţie de tolerabilitate, începând cu 75 mg irbesartan până la o doză de întreţinere de 300 mg Aprovel, de la 2,5 mg amlodipină până la 10 mg amlodipină sau placebo. În toate grupurile de tratament, pacienţilor 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 ţintă, de ≤ 135/85 mm Hg sau la o scădere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice, dacă valoarea iniţială a acesteia era > 160 mm Hg. Şaizeci la sută (60%) dintre pacienţii din grupul placebo au atins această valoare a tensiunii arteriale ţintă, iar din grupurile irbesartan şi amlodipină 76% şi, 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 pacienţii din grupul cu irbesartan au atins obiectivul primar combinat renal, comparativ cu 39% şi 41% în grupurile placebo şi, respectiv, amlodipină [reducerea riscului relativ cu 20% comparativ cu placebo (p = 0,024) şi 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 mortalităţii de orice cauză, în timp ce s-a observat o tendinţă pozitivă de reducere a SFN şi o reducere semnificativă în ceea ce priveşte dublarea valorii creatininemiei.

Efectul tratamentului a fost evaluat pentru subgrupuri care au ţinut cont de sex, rasă, vârstă, durata bolii diabetice, valorile iniţiale ale tensiunii arteriale, creatininemiei şi albuminuriei. În subgrupurile alcătuite din femei şi din pacienţi de culoare, care au reprezentat 32% şi, respectiv, 26% din populaţia totală studiată, nu s-a evidenţiat un beneficiu renal, cu toate că intervalele de încredere nu l-au exclus. De asemenea, pentru obiectivul secundar, constituit din evenimente cardiovasculare letale şi non‑letale, nu au existat diferenţe între cele trei grupuri din populaţia totală studiată, cu toate că s-a constatat o creştere a incidenţei infarctului miocardic non-letal la femei şi o scădere a incidenţei infarctului miocardic non-letal la bărbaţi, în grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu placebo. La femeile din grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu amlodipină, s-a observat o creştere a incidenţei infarctului miocardic non-letal şi a accidentului vascular cerebral, în timp ce spitalizarea impusă de insuficienţa cardiacă a fost redusă în populaţia totală studiată. Cu toate acestea, nu s-a stabilit nicio explicaţie adecvată pentru aceste constatări la femei.

Studiul „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” evidenţiază că irbesartanul în doză de 300 mg întârzie progresia către proteinurie cu semnificaţie clinică la pacienţii cu microalbuminurie. IRMA 2 a fost un studiu de morbiditate, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 590 pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, microalbuminurie (30‑300 mg/zi) şi funcţie renală normală (creatininemie ≤ 1,5 mg/dl la bărbaţi şi < 1,1 mg/dl la femei). Studiul a evaluat efectele Aprovel pe termen lung (2 ani) asupra progresiei către proteinurie cu semnificaţie clinică – rata excreţiei urinare a albuminei (REUA) > 300 mg/zi şi o creştere a REUA cu cel puţin 30% din valoarea iniţială. Tensiunea arterială predefinită drept ţintă a fost ≤ 135/85 mm Hg. Dacă a fost necesar, s-au adăugat medicamente antihipertensive suplimentare (excluzând inhibitorii ECA, antagoniştii receptorilor pentru angiotensină II şi blocanţii dihidropiridinici ai canalelor de calciu), pentru a ajuta la atingerea tensiunii arteriale ţintă. În timp ce, la toate grupurile de tratament, s‑au atins valori similare ale tensiunii arteriale, mai puţini au fost pacienţii care au atins obiectivul final de proteinurie cu semnificaţie 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 semnificaţie clinică a fost evidentă încă din primele trei luni de tratament şi 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) şi 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 şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.

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

Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi 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 pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi 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 şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcţiei 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 Proprietăţi 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 influenţează semnificativ biodisponibilitatea irbesartanului.

Distribuție

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

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, 80‑85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului nemodificat. Irbesartanul este metabolizat hepatic prin glucurono-conjugare şi oxidare. Metabolitul circulant principal este glucuronatul de irbesartan (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* au evidenţiat 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, proporţională cu doza, la doze cuprinse între 10 mg şi 600 mg. S-a observat o creştere mai mică decât cea proporţională a absorbţiei orale, la doze mai mari de 600 mg irbesartan (dublul dozei maxime recomandate); mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Concentraţiile plasmatice maxime se ating la 1,5‑2 ore după administrarea orală. Clearance-ul total şi cel renal sunt de 157‑176 ml/minut şi, respectiv, de 3‑3,5 ml/minut. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11‑15 ore. Concentraţiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la iniţierea 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 concentraţii plasmatice de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferenţe în ceea ce priveşte timpul de înjumătăţire plasmatică şi acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp (ASC) şi ale concentraţiei plasmatice maxime (Cmax) pentru irbesartan au fost ceva mai mari la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani), comparativ cu subiecţii tineri (18‑40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice.

Eliminare

Irbesartanul şi metaboliţii săi sunt eliminaţi pe cale biliară şi renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, aproximativ 20% din radioactivitate se regăseşte în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puţin de 2% din doză se excretă în urină, sub formă de irbesartan nemodificat.

Copii şi adolescenţi

Farmacocinetica irbesartanului s-a evaluat la 23 de copii hipertensivi, după administrarea unor doze zilnice unice şi 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 evaluaţi prin comparaţie cu farmacocinetica de la adult (doisprezece copii peste 12 ani, nouă copii cu vârsta între 6 şi 12 ani). Rezultatele au evidenţiat că Cmax, ASC şi vitezele clearence-ului au fost comparabile cu cele observate la pacienţii adulţi 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.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu ciroză uşoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ.

Nu s-au efectuat studii la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

5.3Date preclinice de siguranţă

La dozele relevante clinic nu s-a evidenţiat toxicitate anormală sistemică sau toxicitate de organ ţintă. În studiile non-clinice de siguranţă, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg şi zi la şobolan şi ≥ 100 mg/kg şi zi la maimuţa Macaccus) au produs o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg şi zi), administrate la şobolan şi la maimuţa Macaccus, irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstiţială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creşterea concentraţiilor plasmatice ale ureei şi creatininei), modificări considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare (la şobolan la doze ≥ 90 mg/kg şi zi, la maimuţa Macaccus la doze ≥ 10 mg/kg şi zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind produse prin acţiunea farmacologică a irbesartanului. La om, la doze terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanţă.

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

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

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

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal hidratat

Amidon de porumb pregelatinizat

Poloxamer 188

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura şi conţinutul 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 unităţi dozate.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris ‑ Franţa

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/97/046/004-006  
EU/1/97/046/011  
EU/1/97/046/014

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 300 mg comprimate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conţine irbesartan 300 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate albe sau aproape albe, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o faţă şi numărul 2773 inscripţionat pe cealaltă faţă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Aprovel este indicat la adulţi pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale.

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

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Doza uzuală iniţială şi de întreţinere 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 iniţierea tratamentului cu 75 mg irbesartan pe zi, în special la pacienţii hemodializaţi şi la pacienţii cu vârsta peste 75 ani.

La pacienţii a căror afecţiune 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 şi 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 pacienţii hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul trebuie iniţiat cu doza de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, care se creşte până la 300 mg irbesartan o dată pe zi, aceasta fiind doza de întreţinere cea mai adecvată pentru tratamentul bolii renale.

Beneficiul la nivel renal pentru Aprovel la pacienţii 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 ţintă (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 şi 5.1).

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală. La pacienţii hemodializaţi trebuie luată în considerare o doză iniţială mai mică (75 mg irbesartan) (vezi pct. 4.4).

*Insuficienţă hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Nu există experienţă clinică la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.

*Vârstnici*

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

*Copii şi adolescenţi*

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

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

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

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

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

Hipertensiune arterială renovasculară: în cazul în care pacienţii cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcţional sunt trataţi cu medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron există un risc crescut de hipotensiune arterială severă şi insuficienţă renală. Cu toate că acest risc nu a fost documentat pentru Aprovel, un efect similar trebuie anticipat după administrarea antagoniştilor receptorilor pentru angiotensină II.

Insuficienţă renală şi transplant renal: atunci când Aprovel este utilizat la pacienţi cu insuficienţă renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului şi creatininei. Nu există experienţă privind administrarea Aprovel la pacienţi cu transplant renal recent.

Pacienţi hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 şi boală renală: într-o analiză a rezultatelor unui studiu efectuat la pacienţi cu boală renală avansată, efectele irbesartanului, atât asupra evenimentelor renale cât şi asupra celor cardiovasculare, nu au fost uniforme în toate subgrupurile. Efectele au apărut mai puţin favorabile, în special, la femei şi la subiecţii 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, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Hiperkaliemie: ca şi în cazul altor medicamente care influenţează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, hiperkaliemia poate să apară în timpul tratamentului cu Aprovel, în special în prezenţa insuficienţei renale, proteinuriei cu semnificaţie clinică datorată bolii renale diabetice şi/sau insuficienţei cardiace. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.5).

Hipoglicemie: Aprovel poate induce hipoglicemie, mai ales la pacienții cu diabet zaharat. La pacienții tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice, trebuie luată în considerare o monitorizare adecvată a glicemiei; atunci când este indicat, poate fi necesară o ajustare a dozei de insulină sau medicamente antidiabetice (vezi pct. 4.5).

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

Stenoză aortică şi mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca şi în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauţie specială la pacienţii cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

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

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

Aşa cum s-a observat şi în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, irbesartanul şi ceilalţi antagonişti ai angiotensinei par mai puţin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, comparativ cu cei din alte rase, probabil datorită prevalenţei mai mari a unor concentraţii plasmatice mici de renină în populaţia hipertensivă de culoare (vezi pct. 5.1).

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

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

Excipienți:

Aprovel 300 mg comprimate conține lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Aprovel 300 mg comprimate conține sodiu. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Diuretice şi alte antihipertensive: alte antihipertensive pot creşte efectele hipotensive ale irbesartanului; cu toate acestea, Aprovel a fost administrat în condiţii de siguranţă în asociere cu alte antihipertensive, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu cu acţiune de lungă durată şi diureticele tiazidice. Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate provoca hipovolemie şi risc de hipotensiune arterială atunci când se iniţiază tratamentul cu Aprovel (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conţin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină‑angiotensină‑aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi diminuarea funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Suplimente de potasiu şi diuretice care economisesc potasiu: pe baza experienţei cu alte medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu, a suplimentelor de potasiu, a substituenţilor de sare care conţin potasiu sau a altor medicamente care pot creşte kaliemia (de exemplu, heparina) poate duce la creşterea kaliemiei şi, 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 creşteri reversibile ale concentraţiilor plasmatice şi toxicităţii 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 dovedeşte necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

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

Ca şi în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate creşte riscul de deteriorare a funcţiei renale, cu posibilitatea apariţiei insuficienţei renale acute şi a creşterii kaliemiei, în special la pacienţii cu afectare prealabilă a funcţiei renale. Această asociere trebuie administrată cu prudenţă, în special la vârstnici. Pacienţii trebuie hidrataţi adecvat şi trebuie monitorizată funcţia renală după iniţierea tratamentului asociat şi, ulterior, periodic.

Repaglinidă: irbesartanul poate inhiba OATP1B1 (*Organic Anion Transport Polypeptides 1B1)*. În cadrul unui studiu clinic, s-a raportat faptul că irbesartanul a crescut valorile Cmax și ASC pentru repaglinidă (substrat al OATP1B1) de 1,8 ori și, respectiv, de 1,3 ori atunci când a fost administrat cu 1 oră înainte de repaglinidă. În cadrul unui alt studiu, nu s-a raportat nicio interacțiune farmacocinetică relevantă atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei în tratamentul antidiabetic, cum este cea de repaglinidă (vezi pct. 4.4).

Informaţii suplimentare privind interacţiunile irbesartanului:în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influenţată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 şi în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacţiuni 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 şi 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 şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuşi, nu poate fi exclusă o creştere mică a riscului. Deşi nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepţia cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esenţială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcţiei renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) şi toxicitate neonatală (insuficienţă 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 funcţiei renale şi a craniului.

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

Alăptarea

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

Nu se cunoaşte dacă irbesartanul sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la şobolan au evidenţiat excreţia irbesartanului sau a metaboliţilor acestuia în lapte (pentru informaţii detaliate, vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilităţii la şobolanii trataţi şi nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinţi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Ţinând cont de proprietăţile sale farmacodinamice, este puţin 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 ameţeli sau oboseală.

4.8 Reacţii adverse

În studiile clinice controlate cu placebo, la pacienţi cu hipertensiune arterială, incidenţa totală a evenimentelor adverse nu a prezentat diferenţe între grupul tratat cu irbesartan (56,2%) şi grupul la care s-a administrat placebo (56,5%). Întreruperile tratamentului din cauza oricărui eveniment advers, clinic sau paraclinic, au fost mai puţin frecvente la pacienţii trataţi cu irbesartan (3,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (4,5%). Incidenţa evenimentelor adverse nu a fost dependentă de doză (în intervalul dozelor recomandate), de sex, vârstă, rasă sau de durata tratamentului.

La pacienţii hipertensivi diabetici cu microalbuminurie şi funcţie renală normală, s-au raportat ameţeli ortostatice şi hipotensiune arterială ortostatică la 0,5% din pacienţi (adică mai puţin frecvent), dar în plus faţă de placebo.

Următorul tabel prezintă reacţiile adverse care au fost raportate în studiile clinice controlate cu placebo, în cadrul cărora s-a administrat irbesartan la 1965 pacienţi. Termenii marcaţi cu asterisc (\*) se referă la reacţiile adverse care au fost raportate suplimentar faţă de placebo la > 2% din pacienţii hipertensivi diabetici, cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică.

Frecvenţa reacţiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenţii:

foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Reacţiile adverse raportate suplimentar după punerea pe piaţă a medicamentului sunt, de asemenea, enumerate. Aceste reacţii provin din raportările spontane.

Tulburări hematologice şi limfatice

Cu frecvenţă necunoscută: anemie, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvenţă necunoscută: reacţii de hipersensibilitate precum angioedem, erupţii cutanate, urticarie, reacție anafilactică, șoc anafilactic

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Cu frecvenţă necunoscută: hiperkaliemie, hipoglicemie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: ameţeli, ameţeli ortostatice\*

Cu frecvenţă necunoscută: vertij, cefalee

Tulburări acustice şi vestibulare

Cu frecvenţă necunoscută: tinitus

Tulburări cardiace

Mai puţin frecvente: tahicardie

Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune ortostatică \*

Mai puţin frecvente: hiperemie facială

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale

Mai puţin frecvente: tuse

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greaţă/vărsături

Mai puţin frecvente: diaree, dispepsie/pirozis

Cu frecvenţă necunoscută: disgeuzie

Tulburări hepatobiliare

Mai puţin frecvente: icter

Cu frecvenţă necunoscută: hepatită, modificări ale funcţiei hepatice

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Cu frecvenţă necunoscută: vasculită leucocitoclastică

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv

Frecvente: dureri musculo-scheletice\*

Cu frecvenţă necunoscută: artralgie, mialgie (în unele cazuri asociate cu creşterea concentraţiilor plasmatice de creatin-kinază), crampe musculare

Tulburări renale şi ale căilor urinare

Cu frecvenţă necunoscută: alterarea funcţiei renale, inclusiv cazuri de insuficienţă renală la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale aparatului genital şi sânului

Mai puţin frecvente: disfuncţie sexuală

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare

Frecvente: fatigabilitate

Mai puţin frecvente: durere toracică

Investigaţii diagnostice

Foarte frecvente: Hiperkaliemia\* a apărut mai frecvent la pacienţii diabetici trataţi cu irbesartan, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. La pacienţii hipertensivi diabetici, cu microalbuminurie şi funcţie renală normală, hiperkaliemia (≥ 5,5 mEq/l) a apărut la 29,4% din pacienţii din grupul tratat cu irbesartan în doză de 300 mg şi la 22% din pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo. La pacienţii hipertensivi diabetici, cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică, hiperkaliemia (≥ 5,5 mEq/l) s-a observat la 46,3% din pacienţii din grupul tratat cu irbesartan şi la 26,3% din pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo.

Frecvente: la subiecţii trataţi cu irbesartan, s-au observat frecvent (1,7%) creşteri semnificative ale creatin-kinazei plasmatice. Niciuna dintre aceste creşteri nu s-a asociat cu evenimente musculo-scheletice identificabile clinic.

La 1,7% din pacienţii hipertensivi cu nefropatie diabetică avansată, trataţi cu irbesartan, s-a observat o scădere a valorilor hemoglobinei\*, fără semnificaţie clinică.

Copii şi adolescenţi

Într-un studiu randomizat care a inclus 318 copii şi adolescenţi cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 şi 16 ani, în faza dublu-orb cu durata de 3 săptămâni au apărut următoarele reacţii adverse: cefalee (7,9%), hipotensiune arterială (2,2%), ameţeli (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 creşterea valorilor creatininei (6,5%) şi ale creatin-kinazei la 2% din copiii trataţi.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Mecanism de acţiune:irbesartanul este un antagonist puternic şi selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (tip AT1), activ după administrare pe cale orală.Se consideră că blochează toate acţiunile 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 creşterea concentraţiilor plasmatice de renină şi de angiotensină II şi scăderea concentraţiei plasmatice de aldosteron. Concentraţiile plasmatice 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 şi care metabolizează şi bradikinina la metaboliţi inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-şi exercita activitatea.

Eficacitate clinică

Hipertensiune arterială

Irbesartanul scade tensiunea arterială, cu modificarea minimă a frecvenţei cardiace. Scăderea tensiunii arteriale este dependentă de doză, cu o tendinţă 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 poziţie şezândă, 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 obţine la 3-6 ore după administrare şi efectul antihipertensiv se menţine timp de cel puţin 24 ore. După 24 ore, la dozele recomandate, scăderea tensiunii arteriale este încă de 60-70% din scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice şi 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) şi asupra tensiunii arteriale medii pe 24 ore similare cu cele produse de administrarea aceleiaşi doze zilnice totale, fracţionate în două prize.

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

Efectele antihipertensive ale irbesartanului şi diureticelor tiazidice sunt aditive. La pacienţii 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 influenţată de vârstă sau sex. Ca şi în cazul altor medicamente care acţionează asupra sistemul renină-angiotensină, pacienţii 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 pacienţilor de culoare se apropie de cel al pacienţilor de rasă caucaziană.

Nu există niciun efect semnificativ clinic asupra uricemiei sau uricozuriei.

Copii şi adolescenţi

Scăderea tensiunii arteriale a fost evaluată prin dozarea controlată a irbesartanului cu 0,5 mg/kg (scăzută), 1,5 mg/kg (medie) şi 4,5 mg/kg (ridicată), pe o perioadă de 3 săptămâni, la 318 pacienţi hipertensivi sau la cei cu risc (diabet, antecedente familiale de hipertensiune), copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 16 ani. La sfârşitul celor trei săptămâni, scăderea medie faţă de valoarea iniţială a variabilei principale de eficacitate, tensiunea arterială sistolică în poziţie şezândă (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 diferenţe semnificative între aceste doze. Modificarea medie ajustată a tensiunii arteriale diastolice în poziţie şezândă (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 pacienţii au fost randomizaţi din nou pentru a li se administra, fie substanţă activă, fie placebo, pacienţii la care s-a administrat placebo au prezentat o creştere de 2,4 şi 2,0 mm Hg a SeSBP şi SeDBP, comparativ cu modificări de +0,1 şi, respectiv, -0,3 mm Hg la pacienţii trataţi cu toate dozele de irbesartan (vezi pct. 4.2).

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

Studiul „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” evidenţiază că irbesartanul încetineşte progresia bolii renale la pacienţii cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică. IDNT a fost un studiu de morbiditate şi mortalitate, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat Aprovel, amlodipină şi placebo. Efectele Aprovel pe termen lung (în medie 2,6 ani) asupra progresiei afecţiunii renale şi asupra mortalităţii de orice cauză au fost studiate la 1715 pacienţi hipertensivi, cu diabet zaharat de tip 2, proteinurie ≥ 900 mg/zi şi creatininemie cuprinsă în intervalul 1,0‑3,0 mg/dl. La pacienţi s-au administrat doze progresive, în funcţie de tolerabilitate, începând cu 75 mg irbesartan până la o doză de întreţinere de 300 mg Aprovel, de la 2,5 mg amlodipină până la 10 mg amlodipină sau placebo. În toate grupurile de tratament, pacienţilor 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 ţintă, de ≤ 135/85 mm Hg sau la o scădere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice, dacă valoarea iniţială a acesteia era > 160 mm Hg. Şaizeci la sută (60%) dintre pacienţii din grupul placebo au atins această valoare a tensiunii arteriale ţintă, iar din grupurile irbesartan şi amlodipină 76% şi, 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 pacienţii din grupul cu irbesartan au atins obiectivul primar combinat renal, comparativ cu 39% şi 41% în grupurile placebo şi, respectiv, amlodipină [reducerea riscului relativ cu 20% comparativ cu placebo (p = 0,024) şi 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 mortalităţii de orice cauză, în timp ce s-a observat o tendinţă pozitivă de reducere a SFN şi o reducere semnificativă în ceea ce priveşte dublarea valorii creatininemiei.

Efectul tratamentului a fost evaluat pentru subgrupuri care au ţinut cont de sex, rasă, vârstă, durata bolii diabetice, valorile iniţiale ale tensiunii arteriale, creatininemiei şi albuminuriei. În subgrupurile alcătuite din femei şi din pacienţi de culoare, care au reprezentat 32% şi, respectiv, 26% din populaţia totală studiată, nu s-a evidenţiat un beneficiu renal, cu toate că intervalele de încredere nu l-au exclus. De asemenea, pentru obiectivul secundar, constituit din evenimente cardiovasculare letale şi non‑letale, nu au existat diferenţe între cele trei grupuri din populaţia totală studiată, cu toate că s-a constatat o creştere a incidenţei infarctului miocardic non-letal la femei şi o scădere a incidenţei infarctului miocardic non-letal la bărbaţi, în grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu placebo. La femeile din grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu amlodipină, s-a observat o creştere a incidenţei infarctului miocardic non-letal şi a accidentului vascular cerebral, în timp ce spitalizarea impusă de insuficienţa cardiacă a fost redusă în populaţia totală studiată. Cu toate acestea, nu s-a stabilit nicio explicaţie adecvată pentru aceste constatări la femei.

Studiul „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” evidenţiază că irbesartanul în doză de 300 mg întârzie progresia către proteinurie cu semnificaţie clinică la pacienţii cu microalbuminurie. IRMA 2 a fost un studiu de morbiditate, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 590 pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, microalbuminurie (30‑300 mg/zi) şi funcţie renală normală (creatininemie ≤ 1,5 mg/dl la bărbaţi şi < 1,1 mg/dl la femei). Studiul a evaluat efectele Aprovel pe termen lung (2 ani) asupra progresiei către proteinurie cu semnificaţie clinică – rata excreţiei urinare a albuminei (REUA) > 300 mg/zi şi o creştere a REUA cu cel puţin 30% din valoarea iniţială. Tensiunea arterială predefinită drept ţintă a fost ≤ 135/85 mm Hg. Dacă a fost necesar, s-au adăugat medicamente antihipertensive suplimentare (excluzând inhibitorii ECA, antagoniştii receptorilor pentru angiotensină II şi blocanţii dihidropiridinici ai canalelor de calciu), pentru a ajuta la atingerea tensiunii arteriale ţintă. În timp ce, la toate grupurile de tratament, s‑au atins valori similare ale tensiunii arteriale, mai puţini au fost pacienţii care au atins obiectivul final de proteinurie cu semnificaţie 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 semnificaţie clinică a fost evidentă încă din primele trei luni de tratament şi 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) şi 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 şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.

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

Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi 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 pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi 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 şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcţiei 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 Proprietăţi 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 influenţează semnificativ biodisponibilitatea irbesartanului.

Distribuție

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

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, 80‑85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului nemodificat. Irbesartanul este metabolizat hepatic prin glucurono-conjugare şi oxidare. Metabolitul circulant principal este glucuronatul de irbesartan (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* au evidenţiat 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, proporţională cu doza, la doze cuprinse între 10 mg şi 600 mg. S-a observat o creştere mai mică decât cea proporţională a absorbţiei orale, la doze mai mari de 600 mg irbesartan (dublul dozei maxime recomandate); mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Concentraţiile plasmatice maxime se ating la 1,5‑2 ore după administrarea orală. Clearance-ul total şi cel renal sunt de 157‑176 ml/minut şi, respectiv, de 3‑3,5 ml/minut. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11‑15 ore. Concentraţiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la iniţierea 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 concentraţii plasmatice de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferenţe în ceea ce priveşte timpul de înjumătăţire plasmatică şi acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp (ASC) şi ale concentraţiei plasmatice maxime (Cmax) pentru irbesartan au fost ceva mai mari la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani), comparativ cu subiecţii tineri (18‑40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice.

Eliminare

Irbesartanul şi metaboliţii săi sunt eliminaţi pe cale biliară şi renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, aproximativ 20% din radioactivitate se regăseşte în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puţin de 2% din doză se excretă în urină, sub formă de irbesartan nemodificat.

Copii şi adolescenţi

Farmacocinetica irbesartanului s-a evaluat la 23 de copii hipertensivi, după administrarea unor doze zilnice unice şi 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 evaluaţi prin comparaţie cu farmacocinetica de la adult (doisprezece copii peste 12 ani, nouă copii cu vârsta între 6 şi 12 ani). Rezultatele au evidenţiat că Cmax, ASC şi vitezele clearence-ului au fost comparabile cu cele observate la pacienţii adulţi 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.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu ciroză uşoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ.

Nu s-au efectuat studii la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

5.3Date preclinice de siguranţă

La dozele relevante clinic nu s-a evidenţiat toxicitate anormală sistemică sau toxicitate de organ ţintă. În studiile non-clinice de siguranţă, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg şi zi la şobolan şi ≥ 100 mg/kg şi zi la maimuţa Macaccus) au produs o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg şi zi), administrate la şobolan şi la maimuţa Macaccus, irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstiţială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creşterea concentraţiilor plasmatice ale ureei şi creatininei), modificări considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare (la şobolan la doze ≥ 90 mg/kg şi zi, la maimuţa Macaccus la doze ≥ 10 mg/kg şi zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind produse prin acţiunea farmacologică a irbesartanului. La om, la doze terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanţă.

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

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

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

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal hidratat

Amidon de porumb pregelatinizat

Poloxamer 188

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura şi conţinutul 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 unităţi dozate.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris ‑ Franţa

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/97/046/007-009  
EU/1/97/046/012  
EU/1/97/046/015

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 75 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine irbesartan 75 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate albe sau aproape albe, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o faţă şi numărul 2871 inscripţionat pe cealaltă faţă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Aprovel este indicat la adulţi pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale.

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

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Doza uzuală iniţială şi de întreţinere 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 iniţierea tratamentului cu 75 mg irbesartan pe zi, în special la pacienţii hemodializaţi şi la pacienţii cu vârsta peste 75 ani.

La pacienţii a căror afecţiune 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 şi 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 pacienţii hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul trebuie iniţiat cu doza de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, care se creşte până la 300 mg irbesartan o dată pe zi, aceasta fiind doza de întreţinere cea mai adecvată pentru tratamentul bolii renale.

Beneficiul la nivel renal pentru Aprovel la pacienţii 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 ţintă (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 şi 5.1).

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală. La pacienţii hemodializaţi trebuie luată în considerare o doză iniţială mai mică (75 mg irbesartan) (vezi pct. 4.4).

*Insuficienţă hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Nu există experienţă clinică la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.

*Vârstnici*

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

*Copii şi adolescenţi*

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

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

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

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

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

Hipertensiune arterială renovasculară: în cazul în care pacienţii cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcţional sunt trataţi cu medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron există un risc crescut de hipotensiune arterială severă şi insuficienţă renală. Cu toate că acest risc nu a fost documentat pentru Aprovel, un efect similar trebuie anticipat după administrarea antagoniştilor receptorilor pentru angiotensină II.

Insuficienţă renală şi transplant renal: atunci când Aprovel este utilizat la pacienţi cu insuficienţă renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului şi creatininei. Nu există experienţă privind administrarea Aprovel la pacienţi cu transplant renal recent.

Pacienţi hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 şi boală renală: într-o analiză a rezultatelor unui studiu efectuat la pacienţi cu boală renală avansată, efectele irbesartanului, atât asupra evenimentelor renale cât şi asupra celor cardiovasculare, nu au fost uniforme în toate subgrupurile. Efectele au apărut mai puţin favorabile, în special, la femei şi la subiecţii 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, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Hiperkaliemie: ca şi în cazul altor medicamente care influenţează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, hiperkaliemia poate să apară în timpul tratamentului cu Aprovel, în special în prezenţa insuficienţei renale, proteinuriei cu semnificaţie clinică datorată bolii renale diabetice şi/sau insuficienţei cardiace. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.5).

Hipoglicemie: Aprovel poate induce hipoglicemie, mai ales la pacienții cu diabet zaharat. La pacienții tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice, trebuie luată în considerare o monitorizare adecvată a glicemiei; atunci când este indicat, poate fi necesară o ajustare a dozei de insulină sau medicamente antidiabetice (vezi pct. 4.5).

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

Stenoză aortică şi mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca şi în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauţie specială la pacienţii cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

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

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

Aşa cum s-a observat şi în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, irbesartanul şi ceilalţi antagonişti ai angiotensinei par mai puţin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, comparativ cu cei din alte rase, probabil datorită prevalenţei mai mari a unor concentraţii plasmatice mici de renină în populaţia hipertensivă de culoare (vezi pct. 5.1).

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

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

Excipienți:

Aprovel 75 mg comprimate filmate conține lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Aprovel 75 mg comprimate filmate conține sodiu. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Diuretice şi alte antihipertensive: alte antihipertensive pot creşte efectele hipotensive ale irbesartanului; cu toate acestea, Aprovel a fost administrat în condiţii de siguranţă în asociere cu alte antihipertensive, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu cu acţiune de lungă durată şi diureticele tiazidice. Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate provoca hipovolemie şi risc de hipotensiune arterială atunci când se iniţiază tratamentul cu Aprovel (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conţin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină‑angiotensină‑aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi diminuarea funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Suplimente de potasiu şi diuretice care economisesc potasiu: pe baza experienţei cu alte medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu, a suplimentelor de potasiu, a substituenţilor de sare care conţin potasiu sau a altor medicamente care pot creşte kaliemia (de exemplu, heparina) poate duce la creşterea kaliemiei şi, 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 creşteri reversibile ale concentraţiilor plasmatice şi toxicităţii 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 dovedeşte necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

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

Ca şi în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate creşte riscul de deteriorare a funcţiei renale, cu posibilitatea apariţiei insuficienţei renale acute şi a creşterii kaliemiei, în special la pacienţii cu afectare prealabilă a funcţiei renale. Această asociere trebuie administrată cu prudenţă, în special la vârstnici. Pacienţii trebuie hidrataţi adecvat şi trebuie monitorizată funcţia renală după iniţierea tratamentului asociat şi, ulterior, periodic.

Repaglinidă: irbesartanul poate inhiba OATP1B1 (*Organic Anion Transport Polypeptides 1B1)*. În cadrul unui studiu clinic, s-a raportat faptul că irbesartanul a crescut valorile Cmax și ASC pentru repaglinidă (substrat al OATP1B1) de 1,8 ori și, respectiv, de 1,3 ori atunci când a fost administrat cu 1 oră înainte de repaglinidă. În cadrul unui alt studiu, nu s-a raportat nicio interacțiune farmacocinetică relevantă atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei în tratamentul antidiabetic, cum este cea de repaglinidă (vezi pct. 4.4).

Informaţii suplimentare privind interacţiunile irbesartanului:în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influenţată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 şi în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacţiuni 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 şi 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 şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuşi, nu poate fi exclusă o creştere mică a riscului. Deşi nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepţia cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esenţială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcţiei renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) şi toxicitate neonatală (insuficienţă 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 funcţiei renale şi a craniului.

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

Alăptarea

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

Nu se cunoaşte dacă irbesartanul sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la şobolan au evidenţiat excreţia irbesartanului sau a metaboliţilor acestuia în lapte (pentru informaţii detaliate, vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilităţii la şobolanii trataţi şi nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinţi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Ţinând cont de proprietăţile sale farmacodinamice, este puţin 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 ameţeli sau oboseală.

4.8 Reacţii adverse

În studiile clinice controlate cu placebo, la pacienţi cu hipertensiune arterială, incidenţa totală a evenimentelor adverse nu a prezentat diferenţe între grupul tratat cu irbesartan (56,2%) şi grupul la care s-a administrat placebo (56,5%). Întreruperile tratamentului din cauza oricărui eveniment advers, clinic sau paraclinic, au fost mai puţin frecvente la pacienţii trataţi cu irbesartan (3,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (4,5%). Incidenţa evenimentelor adverse nu a fost dependentă de doză (în intervalul dozelor recomandate), de sex, vârstă, rasă sau de durata tratamentului.

La pacienţii hipertensivi diabetici cu microalbuminurie şi funcţie renală normală, s-au raportat ameţeli ortostatice şi hipotensiune arterială ortostatică la 0,5% din pacienţi (adică mai puţin frecvent), dar în plus faţă de placebo.

Următorul tabel prezintă reacţiile adverse care au fost raportate în studiile clinice controlate cu placebo, în cadrul cărora s-a administrat irbesartan la 1965 pacienţi. Termenii marcaţi cu asterisc (\*) se referă la reacţiile adverse care au fost raportate suplimentar faţă de placebo la > 2% din pacienţii hipertensivi diabetici, cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică.

Frecvenţa reacţiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenţii:

foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Reacţiile adverse raportate suplimentar după punerea pe piaţă a medicamentului sunt, de asemenea, enumerate. Aceste reacţii provin din raportările spontane.

Tulburări hematologice şi limfatice

Cu frecvenţă necunoscută: anemie, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvenţă necunoscută: reacţii de hipersensibilitate precum angioedem, erupţii cutanate, urticarie, reacție anafilactică, șoc anafilactic

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Cu frecvenţă necunoscută: hiperkaliemie, hipoglicemie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: ameţeli, ameţeli ortostatice\*

Cu frecvenţă necunoscută: vertij, cefalee

Tulburări acustice şi vestibulare

Cu frecvenţă necunoscută: tinitus

Tulburări cardiace

Mai puţin frecvente: tahicardie

Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune ortostatică \*

Mai puţin frecvente: hiperemie facială

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale

Mai puţin frecvente: tuse

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greaţă/vărsături

Mai puţin frecvente: diaree, dispepsie/pirozis

Cu frecvenţă necunoscută: disgeuzie

Tulburări hepatobiliare

Mai puţin frecvente: icter

Cu frecvenţă necunoscută: hepatită, modificări ale funcţiei hepatice

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Cu frecvenţă necunoscută: vasculită leucocitoclastică

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv

Frecvente: dureri musculo-scheletice\*

Cu frecvenţă necunoscută: artralgie, mialgie (în unele cazuri asociate cu creşterea concentraţiilor plasmatice de creatin-kinază), crampe musculare

Tulburări renale şi ale căilor urinare

Cu frecvenţă necunoscută: alterarea funcţiei renale, inclusiv cazuri de insuficienţă renală la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale aparatului genital şi sânului

Mai puţin frecvente: disfuncţie sexuală

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare

Frecvente: fatigabilitate

Mai puţin frecvente: durere toracică

Investigaţii diagnostice

Foarte frecvente: Hiperkaliemia\* a apărut mai frecvent la pacienţii diabetici trataţi cu irbesartan, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. La pacienţii hipertensivi diabetici, cu microalbuminurie şi funcţie renală normală, hiperkaliemia (≥ 5,5 mEq/l) a apărut la 29,4% din pacienţii din grupul tratat cu irbesartan în doză de 300 mg şi la 22% din pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo. La pacienţii hipertensivi diabetici, cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică, hiperkaliemia (≥ 5,5 mEq/l) s-a observat la 46,3% din pacienţii din grupul tratat cu irbesartan şi la 26,3% din pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo.

Frecvente: la subiecţii trataţi cu irbesartan, s-au observat frecvent (1,7%) creşteri semnificative ale creatin-kinazei plasmatice. Niciuna dintre aceste creşteri nu s-a asociat cu evenimente musculo-scheletice identificabile clinic.

La 1,7% din pacienţii hipertensivi cu nefropatie diabetică avansată, trataţi cu irbesartan, s-a observat o scădere a valorilor hemoglobinei\*, fără semnificaţie clinică.

Copii şi adolescenţi

Într-un studiu randomizat care a inclus 318 copii şi adolescenţi cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 şi 16 ani, în faza dublu-orb cu durata de 3 săptămâni au apărut următoarele reacţii adverse: cefalee (7,9%), hipotensiune arterială (2,2%), ameţeli (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 creşterea valorilor creatininei (6,5%) şi ale creatin-kinazei la 2% din copiii trataţi.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Mecanism de acţiune:Irbesartanul este un antagonist puternic şi selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (tip AT1), activ după administrare pe cale orală.Se consideră că blochează toate acţiunile 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 creşterea concentraţiilor plasmatice de renină şi de angiotensină II şi scăderea concentraţiei plasmatice de aldosteron. Concentraţiile plasmatice 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 şi care metabolizează şi bradikinina la metaboliţi inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-şi exercita activitatea.

Eficacitate clinică

*Hipertensiune arterială*

Irbesartanul scade tensiunea arterială, cu modificarea minimă a frecvenţei cardiace. Scăderea tensiunii arteriale este dependentă de doză, cu o tendinţă 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 poziţie şezândă, 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 obţine la 3-6 ore după administrare şi efectul antihipertensiv se menţine timp de cel puţin 24 ore. După 24 ore, la dozele recomandate, scăderea tensiunii arteriale este încă de 60-70% din scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice şi 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) şi asupra tensiunii arteriale medii pe 24 ore similare cu cele produse de administrarea aceleiaşi doze zilnice totale, fracţionate în două prize.

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

Efectele antihipertensive ale irbesartanului şi diureticelor tiazidice sunt aditive. La pacienţii 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 influenţată de vârstă sau sex. Ca şi în cazul altor medicamente care acţionează asupra sistemul renină-angiotensină, pacienţii 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 pacienţilor de culoare se apropie de cel al pacienţilor de rasă caucaziană.

Nu există niciun efect semnificativ clinic asupra uricemiei sau uricozuriei.

*Copii şi adolescenţi*

Scăderea tensiunii arteriale a fost evaluată prin dozarea controlată a irbesartanului cu 0,5 mg/kg (scăzută), 1,5 mg/kg (medie) şi 4,5 mg/kg (ridicată), pe o perioadă de 3 săptămâni, la 318 pacienţi hipertensivi sau la cei cu risc (diabet, antecedente familiale de hipertensiune), copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 16 ani. La sfârşitul celor trei săptămâni, scăderea medie faţă de valoarea iniţială a variabilei principale de eficacitate, tensiunea arterială sistolică în poziţie şezândă (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 diferenţe semnificative între aceste doze. Modificarea medie ajustată a tensiunii arteriale diastolice în poziţie şezândă (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 pacienţii au fost randomizaţi din nou pentru a li se administra, fie substanţă activă, fie placebo, pacienţii la care s-a administrat placebo au prezentat o creştere de 2,4 şi 2,0 mm Hg a SeSBP şi SeDBP, comparativ cu modificări de +0,1 şi, respectiv, -0,3 mm Hg la pacienţii trataţi cu toate dozele de irbesartan (vezi pct. 4.2).

*Hipertensiune arterială şi diabet zaharat de tip 2, cu boală renală*

Studiul „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” evidenţiază că irbesartanul încetineşte progresia bolii renale la pacienţii cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică. IDNT a fost un studiu de morbiditate şi mortalitate, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat Aprovel, amlodipină şi placebo. Efectele Aprovel pe termen lung (în medie 2,6 ani) asupra progresiei afecţiunii renale şi asupra mortalităţii de orice cauză au fost studiate la 1715 pacienţi hipertensivi, cu diabet zaharat de tip 2, proteinurie ≥ 900 mg/zi şi creatininemie cuprinsă în intervalul 1,0‑3,0 mg/dl. La pacienţi s-au administrat doze progresive, în funcţie de tolerabilitate, începând cu 75 mg irbesartan până la o doză de întreţinere de 300 mg Aprovel, de la 2,5 mg amlodipină până la 10 mg amlodipină sau placebo. În toate grupurile de tratament, pacienţilor 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 ţintă, de ≤ 135/85 mm Hg sau la o scădere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice, dacă valoarea iniţială a acesteia era > 160 mm Hg. Şaizeci la sută (60%) dintre pacienţii din grupul placebo au atins această valoare a tensiunii arteriale ţintă, iar din grupurile irbesartan şi amlodipină 76% şi, 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 pacienţii din grupul cu irbesartan au atins obiectivul primar combinat renal, comparativ cu 39% şi 41% în grupurile placebo şi, respectiv, amlodipină [reducerea riscului relativ cu 20% comparativ cu placebo (p = 0,024) şi 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 mortalităţii de orice cauză, în timp ce s-a observat o tendinţă pozitivă de reducere a SFN şi o reducere semnificativă în ceea ce priveşte dublarea valorii creatininemiei.

Efectul tratamentului a fost evaluat pentru subgrupuri care au ţinut cont de sex, rasă, vârstă, durata bolii diabetice, valorile iniţiale ale tensiunii arteriale, creatininemiei şi albuminuriei. În subgrupurile alcătuite din femei şi din pacienţi de culoare, care au reprezentat 32% şi, respectiv, 26% din populaţia totală studiată, nu s-a evidenţiat un beneficiu renal, cu toate că intervalele de încredere nu l-au exclus. De asemenea, pentru obiectivul secundar, constituit din evenimente cardiovasculare letale şi non‑letale, nu au existat diferenţe între cele trei grupuri din populaţia totală studiată, cu toate că s-a constatat o creştere a incidenţei infarctului miocardic non-letal la femei şi o scădere a incidenţei infarctului miocardic non-letal la bărbaţi, în grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu placebo. La femeile din grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu amlodipină, s-a observat o creştere a incidenţei infarctului miocardic non-letal şi a accidentului vascular cerebral, în timp ce spitalizarea impusă de insuficienţa cardiacă a fost redusă în populaţia totală studiată. Cu toate acestea, nu s-a stabilit nicio explicaţie adecvată pentru aceste constatări la femei.

Studiul „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” evidenţiază că irbesartanul în doză de 300 mg întârzie progresia către proteinurie cu semnificaţie clinică la pacienţii cu microalbuminurie. IRMA 2 a fost un studiu de morbiditate, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 590 pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, microalbuminurie (30‑300 mg/zi) şi funcţie renală normală (creatininemie ≤ 1,5 mg/dl la bărbaţi şi < 1,1 mg/dl la femei). Studiul a evaluat efectele Aprovel pe termen lung (2 ani) asupra progresiei către proteinurie cu semnificaţie clinică – rata excreţiei urinare a albuminei (REUA) > 300 mg/zi şi o creştere a REUA cu cel puţin 30% din valoarea iniţială. Tensiunea arterială predefinită drept ţintă a fost ≤ 135/85 mm Hg. Dacă a fost necesar, s-au adăugat medicamente antihipertensive suplimentare (excluzând inhibitorii ECA, antagoniştii receptorilor pentru angiotensină II şi blocanţii dihidropiridinici ai canalelor de calciu), pentru a ajuta la atingerea tensiunii arteriale ţintă. În timp ce, la toate grupurile de tratament, s‑au atins valori similare ale tensiunii arteriale, mai puţini au fost pacienţii care au atins obiectivul final de proteinurie cu semnificaţie 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 semnificaţie clinică a fost evidentă încă din primele trei luni de tratament şi 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) şi 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 şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.

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

Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi 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 pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi 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 şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcţiei 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 Proprietăţi 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 influenţează semnificativ biodisponibilitatea irbesartanului.

Distribuție

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

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, 80‑85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului nemodificat. Irbesartanul este metabolizat hepatic prin glucurono-conjugare şi oxidare. Metabolitul circulant principal este glucuronatul de irbesartan (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* au evidenţiat 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, proporţională cu doza, la doze cuprinse între 10 mg şi 600 mg. S-a observat o creştere mai mică decât cea proporţională a absorbţiei orale, la doze mai mari de 600 mg irbesartan (dublul dozei maxime recomandate); mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Concentraţiile plasmatice maxime se ating la 1,5‑2 ore după administrarea orală. Clearance-ul total şi cel renal sunt de 157‑176 ml/minut şi, respectiv, de 3‑3,5 ml/minut. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11‑15 ore. Concentraţiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la iniţierea 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 concentraţii plasmatice de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferenţe în ceea ce priveşte timpul de înjumătăţire plasmatică şi acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp (ASC) şi ale concentraţiei plasmatice maxime (Cmax) pentru irbesartan au fost ceva mai mari la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani), comparativ cu subiecţii tineri (18‑40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice.

Eliminare

Irbesartanul şi metaboliţii săi sunt eliminaţi pe cale biliară şi renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, aproximativ 20% din radioactivitate se regăseşte în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puţin de 2% din doză se excretă în urină, sub formă de irbesartan nemodificat.

Copii şi adolescenţi

Farmacocinetica irbesartanului s-a evaluat la 23 de copii hipertensivi, după administrarea unor doze zilnice unice şi 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 evaluaţi prin comparaţie cu farmacocinetica de la adult (doisprezece copii peste 12 ani, nouă copii cu vârsta între 6 şi 12 ani). Rezultatele au evidenţiat că Cmax, ASC şi vitezele clearence-ului au fost comparabile cu cele observate la pacienţii adulţi 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.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu ciroză uşoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ.

Nu s-au efectuat studii la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

5.3Date preclinice de siguranţă

La dozele relevante clinic nu s-a evidenţiat toxicitate anormală sistemică sau toxicitate de organ ţintă. În studiile non-clinice de siguranţă, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg şi zi la şobolan şi ≥ 100 mg/kg şi zi la maimuţa Macaccus) au produs o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg şi zi), administrate la şobolan şi la maimuţa Macaccus, irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstiţială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creşterea concentraţiilor plasmatice ale ureei şi creatininei), modificări considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare (la şobolan la doze ≥ 90 mg/kg şi zi, la maimuţa Macaccus la doze ≥ 10 mg/kg şi zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind produse prin acţiunea farmacologică a irbesartanului. La om, la doze terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanţă.

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

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

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

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

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 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura şi conţinutul 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 unităţi dozate.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris ‑ Franţa

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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 AUTORIZAŢIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine irbesartan 150 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate albe sau aproape albe, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o faţă şi numărul 2872 inscripţionat pe cealaltă faţă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Aprovel este indicat la adulţi pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale.

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

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Doza uzuală iniţială şi de întreţinere 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 iniţierea tratamentului cu 75 mg irbesartan pe zi, în special la pacienţii hemodializaţi şi la pacienţii cu vârsta peste 75 ani.

La pacienţii a căror afecţiune 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 şi 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 pacienţii hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul trebuie iniţiat cu doza de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, care se creşte până la 300 mg irbesartan o dată pe zi, aceasta fiind doza de întreţinere cea mai adecvată pentru tratamentul bolii renale.

Beneficiul la nivel renal pentru Aprovel la pacienţii 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 ţintă (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 şi 5.1).

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală. La pacienţii hemodializaţi trebuie luată în considerare o doză iniţială mai mică (75 mg irbesartan) (vezi pct. 4.4).

*Insuficienţă hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Nu există experienţă clinică la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.

*Vârstnici*

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

*Copii şi adolescenţi*

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

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

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

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

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

Hipertensiune arterială renovasculară: în cazul în care pacienţii cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcţional sunt trataţi cu medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron există un risc crescut de hipotensiune arterială severă şi insuficienţă renală. Cu toate că acest risc nu a fost documentat pentru Aprovel, un efect similar trebuie anticipat după administrarea antagoniştilor receptorilor pentru angiotensină II.

Insuficienţă renală şi transplant renal: atunci când Aprovel este utilizat la pacienţi cu insuficienţă renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului şi creatininei. Nu există experienţă privind administrarea Aprovel la pacienţi cu transplant renal recent.

Pacienţi hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 şi boală renală: într-o analiză a rezultatelor unui studiu efectuat la pacienţi cu boală renală avansată, efectele irbesartanului, atât asupra evenimentelor renale cât şi asupra celor cardiovasculare, nu au fost uniforme în toate subgrupurile. Efectele au apărut mai puţin favorabile, în special, la femei şi la subiecţii 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, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Hiperkaliemie: ca şi în cazul altor medicamente care influenţează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, hiperkaliemia poate să apară în timpul tratamentului cu Aprovel, în special în prezenţa insuficienţei renale, proteinuriei cu semnificaţie clinică datorată bolii renale diabetice şi/sau insuficienţei cardiace. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.5).

Hipoglicemie: Aprovel poate induce hipoglicemie, mai ales la pacienții cu diabet zaharat. La pacienții tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice, trebuie luată în considerare o monitorizare adecvată a glicemiei; atunci când este indicat, poate fi necesară o ajustare a dozei de insulină sau medicamente antidiabetice (vezi pct. 4.5).

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

Stenoză aortică şi mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca şi în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauţie specială la pacienţii cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

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

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

Aşa cum s-a observat şi în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, irbesartanul şi ceilalţi antagonişti ai angiotensinei par mai puţin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, comparativ cu cei din alte rase, probabil datorită prevalenţei mai mari a unor concentraţii plasmatice mici de renină în populaţia hipertensivă de culoare (vezi pct. 5.1).

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

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

Excipienți:

Aprovel 150 mg comprimate filmate conține lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Aprovel 150 mg comprimate filmate conține sodiu. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Diuretice şi alte antihipertensive: alte antihipertensive pot creşte efectele hipotensive ale irbesartanului; cu toate acestea, Aprovel a fost administrat în condiţii de siguranţă în asociere cu alte antihipertensive, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu cu acţiune de lungă durată şi diureticele tiazidice. Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate provoca hipovolemie şi risc de hipotensiune arterială atunci când se iniţiază tratamentul cu Aprovel (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conţin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină‑angiotensină‑aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi diminuarea funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Suplimente de potasiu şi diuretice care economisesc potasiu: pe baza experienţei cu alte medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu, a suplimentelor de potasiu, a substituenţilor de sare care conţin potasiu sau a altor medicamente care pot creşte kaliemia (de exemplu, heparina) poate duce la creşterea kaliemiei şi, 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 creşteri reversibile ale concentraţiilor plasmatice şi toxicităţii 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 dovedeşte necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

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

Ca şi în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate creşte riscul de deteriorare a funcţiei renale, cu posibilitatea apariţiei insuficienţei renale acute şi a creşterii kaliemiei, în special la pacienţii cu afectare prealabilă a funcţiei renale. Această asociere trebuie administrată cu prudenţă, în special la vârstnici. Pacienţii trebuie hidrataţi adecvat şi trebuie monitorizată funcţia renală după iniţierea tratamentului asociat şi, ulterior, periodic.

Repaglinidă: irbesartanul poate inhiba OATP1B1 (*Organic Anion Transport Polypeptides 1B1)*. În cadrul unui studiu clinic, s-a raportat faptul că irbesartanul a crescut valorile Cmax și ASC pentru repaglinidă (substrat al OATP1B1) de 1,8 ori și, respectiv, de 1,3 ori atunci când a fost administrat cu 1 oră înainte de repaglinidă. În cadrul unui alt studiu, nu s-a raportat nicio interacțiune farmacocinetică relevantă atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei în tratamentul antidiabetic, cum este cea de repaglinidă (vezi pct. 4.4).

Informaţii suplimentare privind interacţiunile irbesartanului:în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influenţată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 şi în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacţiuni 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 şi 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 şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuşi, nu poate fi exclusă o creştere mică a riscului. Deşi nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepţia cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esenţială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcţiei renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) şi toxicitate neonatală (insuficienţă 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 funcţiei renale şi a craniului.

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

Alăptarea

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

Nu se cunoaşte dacă irbesartanul sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la şobolan au evidenţiat excreţia irbesartanului sau a metaboliţilor acestuia în lapte (pentru informaţii detaliate, vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilităţii la şobolanii trataţi şi nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinţi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Ţinând cont de proprietăţile sale farmacodinamice, este puţin 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 ameţeli sau oboseală.

4.8 Reacţii adverse

În studiile clinice controlate cu placebo, la pacienţi cu hipertensiune arterială, incidenţa totală a evenimentelor adverse nu a prezentat diferenţe între grupul tratat cu irbesartan (56,2%) şi grupul la care s-a administrat placebo (56,5%). Întreruperile tratamentului din cauza oricărui eveniment advers, clinic sau paraclinic, au fost mai puţin frecvente la pacienţii trataţi cu irbesartan (3,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (4,5%). Incidenţa evenimentelor adverse nu a fost dependentă de doză (în intervalul dozelor recomandate), de sex, vârstă, rasă sau de durata tratamentului.

La pacienţii hipertensivi diabetici cu microalbuminurie şi funcţie renală normală, s-au raportat ameţeli ortostatice şi hipotensiune arterială ortostatică la 0,5% din pacienţi (adică mai puţin frecvent), dar în plus faţă de placebo.

Următorul tabel prezintă reacţiile adverse care au fost raportate în studiile clinice controlate cu placebo, în cadrul cărora s-a administrat irbesartan la 1965 pacienţi. Termenii marcaţi cu asterisc (\*) se referă la reacţiile adverse care au fost raportate suplimentar faţă de placebo la > 2% din pacienţii hipertensivi diabetici, cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică.

Frecvenţa reacţiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenţii:

foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Reacţiile adverse raportate suplimentar după punerea pe piaţă a medicamentului sunt, de asemenea, enumerate. Aceste reacţii provin din raportările spontane.

Tulburări hematologice şi limfatice

Cu frecvenţă necunoscută: anemie, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvenţă necunoscută: reacţii de hipersensibilitate precum angioedem, erupţii cutanate, urticarie, reacție anafilactică, șoc anafilactic

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Cu frecvenţă necunoscută: hiperkaliemie, hipoglicemie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: ameţeli, ameţeli ortostatice\*

Cu frecvenţă necunoscută: vertij, cefalee

Tulburări acustice şi vestibulare

Cu frecvenţă necunoscută: tinitus

Tulburări cardiace

Mai puţin frecvente: tahicardie

Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune ortostatică \*

Mai puţin frecvente: hiperemie facială

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale

Mai puţin frecvente: tuse

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greaţă/vărsături

Mai puţin frecvente: diaree, dispepsie/pirozis

Cu frecvenţă necunoscută: disgeuzie

Tulburări hepatobiliare

Mai puţin frecvente: icter

Cu frecvenţă necunoscută: hepatită, modificări ale funcţiei hepatice

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Cu frecvenţă necunoscută: vasculită leucocitoclastică

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv

Frecvente: dureri musculo-scheletice\*

Cu frecvenţă necunoscută: artralgie, mialgie (în unele cazuri asociate cu creşterea concentraţiilor plasmatice de creatin-kinază), crampe musculare

Tulburări renale şi ale căilor urinare

Cu frecvenţă necunoscută: alterarea funcţiei renale, inclusiv cazuri de insuficienţă renală la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale aparatului genital şi sânului

Mai puţin frecvente: disfuncţie sexuală

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare

Frecvente: fatigabilitate

Mai puţin frecvente: durere toracică

Investigaţii diagnostice

Foarte frecvente: Hiperkaliemia\* a apărut mai frecvent la pacienţii diabetici trataţi cu irbesartan, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. La pacienţii hipertensivi diabetici, cu microalbuminurie şi funcţie renală normală, hiperkaliemia (≥ 5,5 mEq/l) a apărut la 29,4% din pacienţii din grupul tratat cu irbesartan în doză de 300 mg şi la 22% din pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo. La pacienţii hipertensivi diabetici, cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică, hiperkaliemia (≥ 5,5 mEq/l) s-a observat la 46,3% din pacienţii din grupul tratat cu irbesartan şi la 26,3% din pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo.

Frecvente: la subiecţii trataţi cu irbesartan, s-au observat frecvent (1,7%) creşteri semnificative ale creatin-kinazei plasmatice. Niciuna dintre aceste creşteri nu s-a asociat cu evenimente musculo-scheletice identificabile clinic.

La 1,7% din pacienţii hipertensivi cu nefropatie diabetică avansată, trataţi cu irbesartan, s-a observat o scădere a valorilor hemoglobinei\*, fără semnificaţie clinică.

Copii şi adolescenţi

Într-un studiu randomizat care a inclus 318 copii şi adolescenţi cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 şi 16 ani, în faza dublu-orb cu durata de 3 săptămâni au apărut următoarele reacţii adverse: cefalee (7,9%), hipotensiune arterială (2,2%), ameţeli (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 creşterea valorilor creatininei (6,5%) şi ale creatin-kinazei la 2% din copiii trataţi.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Mecanism de acţiune:Irbesartanul este un antagonist puternic şi selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (tip AT1), activ după administrare pe cale orală.Se consideră că blochează toate acţiunile 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 creşterea concentraţiilor plasmatice de renină şi de angiotensină II şi scăderea concentraţiei plasmatice de aldosteron. Concentraţiile plasmatice 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 şi care metabolizează şi bradikinina la metaboliţi inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-şi exercita activitatea.

Eficacitate clinică

*Hipertensiune arterială*

Irbesartanul scade tensiunea arterială, cu modificarea minimă a frecvenţei cardiace. Scăderea tensiunii arteriale este dependentă de doză, cu o tendinţă 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 poziţie şezândă, 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 obţine la 3-6 ore după administrare şi efectul antihipertensiv se menţine timp de cel puţin 24 ore. După 24 ore, la dozele recomandate, scăderea tensiunii arteriale este încă de 60-70% din scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice şi 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) şi asupra tensiunii arteriale medii pe 24 ore similare cu cele produse de administrarea aceleiaşi doze zilnice totale, fracţionate în două prize.

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

Efectele antihipertensive ale irbesartanului şi diureticelor tiazidice sunt aditive. La pacienţii 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 influenţată de vârstă sau sex. Ca şi în cazul altor medicamente care acţionează asupra sistemul renină-angiotensină, pacienţii 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 pacienţilor de culoare se apropie de cel al pacienţilor de rasă caucaziană.

Nu există niciun efect semnificativ clinic asupra uricemiei sau uricozuriei.

*Copii şi adolescenţi*

Scăderea tensiunii arteriale a fost evaluată prin dozarea controlată a irbesartanului cu 0,5 mg/kg (scăzută), 1,5 mg/kg (medie) şi 4,5 mg/kg (ridicată), pe o perioadă de 3 săptămâni, la 318 pacienţi hipertensivi sau la cei cu risc (diabet, antecedente familiale de hipertensiune), copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 16 ani. La sfârşitul celor trei săptămâni, scăderea medie faţă de valoarea iniţială a variabilei principale de eficacitate, tensiunea arterială sistolică în poziţie şezândă (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 diferenţe semnificative între aceste doze. Modificarea medie ajustată a tensiunii arteriale diastolice în poziţie şezândă (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 pacienţii au fost randomizaţi din nou pentru a li se administra, fie substanţă activă, fie placebo, pacienţii la care s-a administrat placebo au prezentat o creştere de 2,4 şi 2,0 mm Hg a SeSBP şi SeDBP, comparativ cu modificări de +0,1 şi, respectiv, -0,3 mm Hg la pacienţii trataţi cu toate dozele de irbesartan (vezi pct. 4.2).

*Hipertensiune arterială şi diabet zaharat de tip 2, cu boală renală*

Studiul „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” evidenţiază că irbesartanul încetineşte progresia bolii renale la pacienţii cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică. IDNT a fost un studiu de morbiditate şi mortalitate, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat Aprovel, amlodipină şi placebo. Efectele Aprovel pe termen lung (în medie 2,6 ani) asupra progresiei afecţiunii renale şi asupra mortalităţii de orice cauză au fost studiate la 1715 pacienţi hipertensivi, cu diabet zaharat de tip 2, proteinurie ≥ 900 mg/zi şi creatininemie cuprinsă în intervalul 1,0‑3,0 mg/dl. La pacienţi s-au administrat doze progresive, în funcţie de tolerabilitate, începând cu 75 mg irbesartan până la o doză de întreţinere de 300 mg Aprovel, de la 2,5 mg amlodipină până la 10 mg amlodipină sau placebo. În toate grupurile de tratament, pacienţilor 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 ţintă, de ≤ 135/85 mm Hg sau la o scădere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice, dacă valoarea iniţială a acesteia era > 160 mm Hg. Şaizeci la sută (60%) dintre pacienţii din grupul placebo au atins această valoare a tensiunii arteriale ţintă, iar din grupurile irbesartan şi amlodipină 76% şi, 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 pacienţii din grupul cu irbesartan au atins obiectivul primar combinat renal, comparativ cu 39% şi 41% în grupurile placebo şi, respectiv, amlodipină [reducerea riscului relativ cu 20% comparativ cu placebo (p = 0,024) şi 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 mortalităţii de orice cauză, în timp ce s-a observat o tendinţă pozitivă de reducere a SFN şi o reducere semnificativă în ceea ce priveşte dublarea valorii creatininemiei.

Efectul tratamentului a fost evaluat pentru subgrupuri care au ţinut cont de sex, rasă, vârstă, durata bolii diabetice, valorile iniţiale ale tensiunii arteriale, creatininemiei şi albuminuriei. În subgrupurile alcătuite din femei şi din pacienţi de culoare, care au reprezentat 32% şi, respectiv, 26% din populaţia totală studiată, nu s-a evidenţiat un beneficiu renal, cu toate că intervalele de încredere nu l-au exclus. De asemenea, pentru obiectivul secundar, constituit din evenimente cardiovasculare letale şi non‑letale, nu au existat diferenţe între cele trei grupuri din populaţia totală studiată, cu toate că s-a constatat o creştere a incidenţei infarctului miocardic non-letal la femei şi o scădere a incidenţei infarctului miocardic non-letal la bărbaţi, în grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu placebo. La femeile din grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu amlodipină, s-a observat o creştere a incidenţei infarctului miocardic non-letal şi a accidentului vascular cerebral, în timp ce spitalizarea impusă de insuficienţa cardiacă a fost redusă în populaţia totală studiată. Cu toate acestea, nu s-a stabilit nicio explicaţie adecvată pentru aceste constatări la femei.

Studiul „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” evidenţiază că irbesartanul în doză de 300 mg întârzie progresia către proteinurie cu semnificaţie clinică la pacienţii cu microalbuminurie. IRMA 2 a fost un studiu de morbiditate, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 590 pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, microalbuminurie (30‑300 mg/zi) şi funcţie renală normală (creatininemie ≤ 1,5 mg/dl la bărbaţi şi < 1,1 mg/dl la femei). Studiul a evaluat efectele Aprovel pe termen lung (2 ani) asupra progresiei către proteinurie cu semnificaţie clinică – rata excreţiei urinare a albuminei (REUA) > 300 mg/zi şi o creştere a REUA cu cel puţin 30% din valoarea iniţială. Tensiunea arterială predefinită drept ţintă a fost ≤ 135/85 mm Hg. Dacă a fost necesar, s-au adăugat medicamente antihipertensive suplimentare (excluzând inhibitorii ECA, antagoniştii receptorilor pentru angiotensină II şi blocanţii dihidropiridinici ai canalelor de calciu), pentru a ajuta la atingerea tensiunii arteriale ţintă. În timp ce, la toate grupurile de tratament, s‑au atins valori similare ale tensiunii arteriale, mai puţini au fost pacienţii care au atins obiectivul final de proteinurie cu semnificaţie 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 semnificaţie clinică a fost evidentă încă din primele trei luni de tratament şi 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) şi 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 şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.

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

Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi 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 pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi 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 şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcţiei 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 Proprietăţi 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 influenţează semnificativ biodisponibilitatea irbesartanului.

Distribuție

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

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, 80‑85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului nemodificat. Irbesartanul este metabolizat hepatic prin glucurono-conjugare şi oxidare. Metabolitul circulant principal este glucuronatul de irbesartan (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* au evidenţiat 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, proporţională cu doza, la doze cuprinse între 10 mg şi 600 mg. S-a observat o creştere mai mică decât cea proporţională a absorbţiei orale, la doze mai mari de 600 mg irbesartan (dublul dozei maxime recomandate); mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Concentraţiile plasmatice maxime se ating la 1,5‑2 ore după administrarea orală. Clearance-ul total şi cel renal sunt de 157‑176 ml/minut şi, respectiv, de 3‑3,5 ml/minut. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11‑15 ore. Concentraţiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la iniţierea 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 concentraţii plasmatice de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferenţe în ceea ce priveşte timpul de înjumătăţire plasmatică şi acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp (ASC) şi ale concentraţiei plasmatice maxime (Cmax) pentru irbesartan au fost ceva mai mari la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani), comparativ cu subiecţii tineri (18‑40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice.

Eliminare

Irbesartanul şi metaboliţii săi sunt eliminaţi pe cale biliară şi renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, aproximativ 20% din radioactivitate se regăseşte în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puţin de 2% din doză se excretă în urină, sub formă de irbesartan nemodificat.

Copii şi adolescenţi

Farmacocinetica irbesartanului s-a evaluat la 23 de copii hipertensivi, după administrarea unor doze zilnice unice şi 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 evaluaţi prin comparaţie cu farmacocinetica de la adult (doisprezece copii peste 12 ani, nouă copii cu vârsta între 6 şi 12 ani). Rezultatele au evidenţiat că Cmax, ASC şi vitezele clearence-ului au fost comparabile cu cele observate la pacienţii adulţi 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.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu ciroză uşoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ.

Nu s-au efectuat studii la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

5.3Date preclinice de siguranţă

La dozele relevante clinic nu s-a evidenţiat toxicitate anormală sistemică sau toxicitate de organ ţintă. În studiile non-clinice de siguranţă, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg şi zi la şobolan şi ≥ 100 mg/kg şi zi la maimuţa Macaccus) au produs o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg şi zi), administrate la şobolan şi la maimuţa Macaccus, irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstiţială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creşterea concentraţiilor plasmatice ale ureei şi creatininei), modificări considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare (la şobolan la doze ≥ 90 mg/kg şi zi, la maimuţa Macaccus la doze ≥ 10 mg/kg şi zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind produse prin acţiunea farmacologică a irbesartanului. La om, la doze terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanţă.

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

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

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

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

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 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura şi conţinutul 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 unităţi dozate.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris ‑ Franţa

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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 AUTORIZAŢIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine irbesartan 300 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate albe sau aproape albe, biconvexe, ovale, având o inimă gravată pe o faţă şi numărul 2873 inscripţionat pe cealaltă faţă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Aprovel este indicat la adulţi pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale.

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

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Doza uzuală iniţială şi de întreţinere 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 iniţierea tratamentului cu 75 mg irbesartan pe zi, în special la pacienţii hemodializaţi şi la pacienţii cu vârsta peste 75 ani.

La pacienţii a căror afecţiune 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 şi 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 pacienţii hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul trebuie iniţiat cu doza de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, care se creşte până la 300 mg irbesartan o dată pe zi, aceasta fiind doza de întreţinere cea mai adecvată pentru tratamentul bolii renale.

Beneficiul la nivel renal pentru Aprovel la pacienţii 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 ţintă (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 şi 5.1).

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală. La pacienţii hemodializaţi trebuie luată în considerare o doză iniţială mai mică (75 mg irbesartan) (vezi pct. 4.4).

*Insuficienţă hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Nu există experienţă clinică la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.

*Vârstnici*

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

*Copii şi adolescenţi*

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

Mod de administrare

Pentru administrare orală

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

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

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

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

Hipertensiune arterială renovasculară: în cazul în care pacienţii cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcţional sunt trataţi cu medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron există un risc crescut de hipotensiune arterială severă şi insuficienţă renală. Cu toate că acest risc nu a fost documentat pentru Aprovel, un efect similar trebuie anticipat după administrarea antagoniştilor receptorilor pentru angiotensină II.

Insuficienţă renală şi transplant renal: atunci când Aprovel este utilizat la pacienţi cu insuficienţă renală, se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale potasiului şi creatininei. Nu există experienţă privind administrarea Aprovel la pacienţi cu transplant renal recent.

Pacienţi hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 şi boală renală: într-o analiză a rezultatelor unui studiu efectuat la pacienţi cu boală renală avansată, efectele irbesartanului, atât asupra evenimentelor renale cât şi asupra celor cardiovasculare, nu au fost uniforme în toate subgrupurile. Efectele au apărut mai puţin favorabile, în special, la femei şi la subiecţii 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, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Hiperkaliemie: ca şi în cazul altor medicamente care influenţează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, hiperkaliemia poate să apară în timpul tratamentului cu Aprovel, în special în prezenţa insuficienţei renale, proteinuriei cu semnificaţie clinică datorată bolii renale diabetice şi/sau insuficienţei cardiace. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.5).

Hipoglicemie: Aprovel poate induce hipoglicemie, mai ales la pacienții cu diabet zaharat. La pacienții tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice, trebuie luată în considerare o monitorizare adecvată a glicemiei; atunci când este indicat, poate fi necesară o ajustare a dozei de insulină sau medicamente antidiabetice (vezi pct. 4.5).

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

Stenoză aortică şi mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: ca şi în cazul altor vasodilatatoare, se recomandă precauţie specială la pacienţii cu stenoză aortică sau mitrală sau cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

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

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

Aşa cum s-a observat şi în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, irbesartanul şi ceilalţi antagonişti ai angiotensinei par mai puţin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, comparativ cu cei din alte rase, probabil datorită prevalenţei mai mari a unor concentraţii plasmatice mici de renină în populaţia hipertensivă de culoare (vezi pct. 5.1).

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

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

Excipienți:

Aprovel 300 mg comprimate filmate conține lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Aprovel 300 mg comprimate filmate conține sodiu. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Diuretice şi alte antihipertensive: alte antihipertensive pot creşte efectele hipotensive ale irbesartanului; cu toate acestea, Aprovel a fost administrat în condiţii de siguranţă în asociere cu alte antihipertensive, cum sunt beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu cu acţiune de lungă durată şi diureticele tiazidice. Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate provoca hipovolemie şi risc de hipotensiune arterială atunci când se iniţiază tratamentul cu Aprovel (vezi pct. 4.4).

Medicamente care conţin aliskiren sau inhibitori ai ECA: datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină‑angiotensină‑aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi diminuarea funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Suplimente de potasiu şi diuretice care economisesc potasiu: pe baza experienţei cu alte medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu, a suplimentelor de potasiu, a substituenţilor de sare care conţin potasiu sau a altor medicamente care pot creşte kaliemia (de exemplu, heparina) poate duce la creşterea kaliemiei şi, 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 creşteri reversibile ale concentraţiilor plasmatice şi toxicităţii 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 dovedeşte necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei.

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

Ca şi în cazul inhibitorilor ECA, administrarea concomitentă de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II cu antiinflamatoare nesteroidiene poate creşte riscul de deteriorare a funcţiei renale, cu posibilitatea apariţiei insuficienţei renale acute şi a creşterii kaliemiei, în special la pacienţii cu afectare prealabilă a funcţiei renale. Această asociere trebuie administrată cu prudenţă, în special la vârstnici. Pacienţii trebuie hidrataţi adecvat şi trebuie monitorizată funcţia renală după iniţierea tratamentului asociat şi, ulterior, periodic.

Repaglinidă: irbesartanul poate inhiba OATP1B1 (*Organic Anion Transport Polypeptides 1B1)*. În cadrul unui studiu clinic, s-a raportat faptul că irbesartanul a crescut valorile Cmax și ASC pentru repaglinidă (substrat al OATP1B1) de 1,8 ori și, respectiv, de 1,3 ori atunci când a fost administrat cu 1 oră înainte de repaglinidă. În cadrul unui alt studiu, nu s-a raportat nicio interacțiune farmacocinetică relevantă atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei în tratamentul antidiabetic, cum este cea de repaglinidă (vezi pct. 4.4).

Informaţii suplimentare privind interacţiunile irbesartanului:în studiile clinice, farmacocinetica irbesartanului nu a fost influenţată de administrarea hidroclorotiazidei. Irbesartanul este metabolizat în principal de către CYP2C9 şi în mai mică măsură, prin glucuronoconjugare. Nu s-au observat interacţiuni 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 şi 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 şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuşi, nu poate fi exclusă o creştere mică a riscului. Deşi nu există date epidemiologice controlate privind riscul tratamentului cu antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), riscuri similare pot să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepţia cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esenţială, tratamentul pacientelor care planifică să rămână gravide trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranţă stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constatată prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie începută terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcţiei renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) şi toxicitate neonatală (insuficienţă 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 funcţiei renale şi a craniului.

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

Alăptarea

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

Nu se cunoaşte dacă irbesartanul sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la şobolan au evidenţiat excreţia irbesartanului sau a metaboliţilor acestuia în lapte (pentru informaţii detaliate, vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Irbesartanul nu a avut niciun efect asupra fertilităţii la şobolanii trataţi şi nici asupra puilor acestora la doze până la valori care determină primele semne de toxicitate la părinţi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Ţinând cont de proprietăţile sale farmacodinamice, este puţin 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 ameţeli sau oboseală.

4.8 Reacţii adverse

În studiile clinice controlate cu placebo, la pacienţi cu hipertensiune arterială, incidenţa totală a evenimentelor adverse nu a prezentat diferenţe între grupul tratat cu irbesartan (56,2%) şi grupul la care s-a administrat placebo (56,5%). Întreruperile tratamentului din cauza oricărui eveniment advers, clinic sau paraclinic, au fost mai puţin frecvente la pacienţii trataţi cu irbesartan (3,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (4,5%). Incidenţa evenimentelor adverse nu a fost dependentă de doză (în intervalul dozelor recomandate), de sex, vârstă, rasă sau de durata tratamentului.

La pacienţii hipertensivi diabetici cu microalbuminurie şi funcţie renală normală, s-au raportat ameţeli ortostatice şi hipotensiune arterială ortostatică la 0,5% din pacienţi (adică mai puţin frecvent), dar în plus faţă de placebo.

Următorul tabel prezintă reacţiile adverse care au fost raportate în studiile clinice controlate cu placebo, în cadrul cărora s-a administrat irbesartan la 1965 pacienţi. Termenii marcaţi cu asterisc (\*) se referă la reacţiile adverse care au fost raportate suplimentar faţă de placebo la > 2% din pacienţii hipertensivi diabetici, cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică.

Frecvenţa reacţiilor adverse prezentate mai jos este definită conform următoarei convenţii:

foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Reacţiile adverse raportate suplimentar după punerea pe piaţă a medicamentului sunt, de asemenea, enumerate. Aceste reacţii provin din raportările spontane.

Tulburări hematologice şi limfatice

Cu frecvenţă necunoscută: anemie, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvenţă necunoscută: reacţii de hipersensibilitate precum angioedem, erupţii cutanate, urticarie, reacție anafilactică, șoc anafilactic

Tulburări metabolice şi de nutriţie

Cu frecvenţă necunoscută: hiperkaliemie, hipoglicemie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: ameţeli, ameţeli ortostatice\*

Cu frecvenţă necunoscută: vertij, cefalee

Tulburări acustice şi vestibulare

Cu frecvenţă necunoscută: tinitus

Tulburări cardiace

Mai puţin frecvente: tahicardie

Tulburări vasculare

Frecvente: hipotensiune ortostatică \*

Mai puţin frecvente: hiperemie facială

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale

Mai puţin frecvente: tuse

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greaţă/vărsături

Mai puţin frecvente: diaree, dispepsie/pirozis

Cu frecvenţă necunoscută: disgeuzie

Tulburări hepatobiliare

Mai puţin frecvente: icter

Cu frecvenţă necunoscută: hepatită, modificări ale funcţiei hepatice

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Cu frecvenţă necunoscută: vasculită leucocitoclastică

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv

Frecvente: dureri musculo-scheletice\*

Cu frecvenţă necunoscută: artralgie, mialgie (în unele cazuri asociate cu creşterea concentraţiilor plasmatice de creatin-kinază), crampe musculare

Tulburări renale şi ale căilor urinare

Cu frecvenţă necunoscută: alterarea funcţiei renale, inclusiv cazuri de insuficienţă renală la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.4)

Tulburări ale aparatului genital şi sânului

Mai puţin frecvente: disfuncţie sexuală

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare

Frecvente: fatigabilitate

Mai puţin frecvente: durere toracică

Investigaţii diagnostice

Foarte frecvente: Hiperkaliemia\* a apărut mai frecvent la pacienţii diabetici trataţi cu irbesartan, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. La pacienţii hipertensivi diabetici, cu microalbuminurie şi funcţie renală normală, hiperkaliemia (≥ 5,5 mEq/l) a apărut la 29,4% din pacienţii din grupul tratat cu irbesartan în doză de 300 mg şi la 22% din pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo. La pacienţii hipertensivi diabetici, cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică, hiperkaliemia (≥ 5,5 mEq/l) s-a observat la 46,3% din pacienţii din grupul tratat cu irbesartan şi la 26,3% din pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo.

Frecvente: la subiecţii trataţi cu irbesartan, s-au observat frecvent (1,7%) creşteri semnificative ale creatin-kinazei plasmatice. Niciuna dintre aceste creşteri nu s-a asociat cu evenimente musculo-scheletice identificabile clinic.

La 1,7% din pacienţii hipertensivi cu nefropatie diabetică avansată, trataţi cu irbesartan, s-a observat o scădere a valorilor hemoglobinei\*, fără semnificaţie clinică.

Copii şi adolescenţi

Într-un studiu randomizat care a inclus 318 copii şi adolescenţi cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 6 şi 16 ani, în faza dublu-orb cu durata de 3 săptămâni au apărut următoarele reacţii adverse: cefalee (7,9%), hipotensiune arterială (2,2%), ameţeli (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 creşterea valorilor creatininei (6,5%) şi ale creatin-kinazei la 2% din copiii trataţi.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Mecanism de acţiune:irbesartanul este un antagonist puternic şi selectiv al receptorilor pentru angiotensină II (tip AT1), activ după administrare pe cale orală.Se consideră că blochează toate acţiunile 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 creşterea concentraţiilor plasmatice de renină şi de angiotensină II şi scăderea concentraţiei plasmatice de aldosteron. Concentraţiile plasmatice 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 şi care metabolizează şi bradikinina la metaboliţi inactivi. Irbesartanul nu necesită activare metabolică pentru a-şi exercita activitatea.

Eficacitate clinică

*Hipertensiune arterială*

Irbesartanul scade tensiunea arterială, cu modificarea minimă a frecvenţei cardiace. Scăderea tensiunii arteriale este dependentă de doză, cu o tendinţă 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 poziţie şezândă, 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 obţine la 3-6 ore după administrare şi efectul antihipertensiv se menţine timp de cel puţin 24 ore. După 24 ore, la dozele recomandate, scăderea tensiunii arteriale este încă de 60-70% din scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice şi 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) şi asupra tensiunii arteriale medii pe 24 ore similare cu cele produse de administrarea aceleiaşi doze zilnice totale, fracţionate în două prize.

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

Efectele antihipertensive ale irbesartanului şi diureticelor tiazidice sunt aditive. La pacienţii 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 influenţată de vârstă sau sex. Ca şi în cazul altor medicamente care acţionează asupra sistemul renină-angiotensină, pacienţii 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 pacienţilor de culoare se apropie de cel al pacienţilor de rasă caucaziană.

Nu există niciun efect semnificativ clinic asupra uricemiei sau uricozuriei.

*Copii şi adolescenţi*

Scăderea tensiunii arteriale a fost evaluată prin dozarea controlată a irbesartanului cu 0,5 mg/kg (scăzută), 1,5 mg/kg (medie) şi 4,5 mg/kg (ridicată), pe o perioadă de 3 săptămâni, la 318 pacienţi hipertensivi sau la cei cu risc (diabet, antecedente familiale de hipertensiune), copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 16 ani. La sfârşitul celor trei săptămâni, scăderea medie faţă de valoarea iniţială a variabilei principale de eficacitate, tensiunea arterială sistolică în poziţie şezândă (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 diferenţe semnificative între aceste doze. Modificarea medie ajustată a tensiunii arteriale diastolice în poziţie şezândă (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 pacienţii au fost randomizaţi din nou pentru a li se administra, fie substanţă activă, fie placebo, pacienţii la care s-a administrat placebo au prezentat o creştere de 2,4 şi 2,0 mm Hg a SeSBP şi SeDBP, comparativ cu modificări de +0,1 şi, respectiv, -0,3 mm Hg la pacienţii trataţi cu toate dozele de irbesartan (vezi pct. 4.2).

*Hipertensiune arterială şi diabet zaharat de tip 2, cu boală renală*

Studiul „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” evidenţiază că irbesartanul încetineşte progresia bolii renale la pacienţii cu insuficienţă renală cronică şi proteinurie cu semnificaţie clinică. IDNT a fost un studiu de morbiditate şi mortalitate, dublu-orb, controlat cu placebo, care a comparat Aprovel, amlodipină şi placebo. Efectele Aprovel pe termen lung (în medie 2,6 ani) asupra progresiei afecţiunii renale şi asupra mortalităţii de orice cauză au fost studiate la 1715 pacienţi hipertensivi, cu diabet zaharat de tip 2, proteinurie ≥ 900 mg/zi şi creatininemie cuprinsă în intervalul 1,0‑3,0 mg/dl. La pacienţi s-au administrat doze progresive, în funcţie de tolerabilitate, începând cu 75 mg irbesartan până la o doză de întreţinere de 300 mg Aprovel, de la 2,5 mg amlodipină până la 10 mg amlodipină sau placebo. În toate grupurile de tratament, pacienţilor 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 ţintă, de ≤ 135/85 mm Hg sau la o scădere cu 10 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice, dacă valoarea iniţială a acesteia era > 160 mm Hg. Şaizeci la sută (60%) dintre pacienţii din grupul placebo au atins această valoare a tensiunii arteriale ţintă, iar din grupurile irbesartan şi amlodipină 76% şi, 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 pacienţii din grupul cu irbesartan au atins obiectivul primar combinat renal, comparativ cu 39% şi 41% în grupurile placebo şi, respectiv, amlodipină [reducerea riscului relativ cu 20% comparativ cu placebo (p = 0,024) şi 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 mortalităţii de orice cauză, în timp ce s-a observat o tendinţă pozitivă de reducere a SFN şi o reducere semnificativă în ceea ce priveşte dublarea valorii creatininemiei.

Efectul tratamentului a fost evaluat pentru subgrupuri care au ţinut cont de sex, rasă, vârstă, durata bolii diabetice, valorile iniţiale ale tensiunii arteriale, creatininemiei şi albuminuriei. În subgrupurile alcătuite din femei şi din pacienţi de culoare, care au reprezentat 32% şi, respectiv, 26% din populaţia totală studiată, nu s-a evidenţiat un beneficiu renal, cu toate că intervalele de încredere nu l-au exclus. De asemenea, pentru obiectivul secundar, constituit din evenimente cardiovasculare letale şi non‑letale, nu au existat diferenţe între cele trei grupuri din populaţia totală studiată, cu toate că s-a constatat o creştere a incidenţei infarctului miocardic non-letal la femei şi o scădere a incidenţei infarctului miocardic non-letal la bărbaţi, în grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu placebo. La femeile din grupul cu irbesartan, comparativ cu grupul cu amlodipină, s-a observat o creştere a incidenţei infarctului miocardic non-letal şi a accidentului vascular cerebral, în timp ce spitalizarea impusă de insuficienţa cardiacă a fost redusă în populaţia totală studiată. Cu toate acestea, nu s-a stabilit nicio explicaţie adecvată pentru aceste constatări la femei.

Studiul „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” evidenţiază că irbesartanul în doză de 300 mg întârzie progresia către proteinurie cu semnificaţie clinică la pacienţii cu microalbuminurie. IRMA 2 a fost un studiu de morbiditate, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 590 pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, microalbuminurie (30‑300 mg/zi) şi funcţie renală normală (creatininemie ≤ 1,5 mg/dl la bărbaţi şi < 1,1 mg/dl la femei). Studiul a evaluat efectele Aprovel pe termen lung (2 ani) asupra progresiei către proteinurie cu semnificaţie clinică – rata excreţiei urinare a albuminei (REUA) > 300 mg/zi şi o creştere a REUA cu cel puţin 30% din valoarea iniţială. Tensiunea arterială predefinită drept ţintă a fost ≤ 135/85 mm Hg. Dacă a fost necesar, s-au adăugat medicamente antihipertensive suplimentare (excluzând inhibitorii ECA, antagoniştii receptorilor pentru angiotensină II şi blocanţii dihidropiridinici ai canalelor de calciu), pentru a ajuta la atingerea tensiunii arteriale ţintă. În timp ce, la toate grupurile de tratament, s‑au atins valori similare ale tensiunii arteriale, mai puţini au fost pacienţii care au atins obiectivul final de proteinurie cu semnificaţie 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 semnificaţie clinică a fost evidentă încă din primele trei luni de tratament şi 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) şi 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 şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.

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

Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi 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 pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi 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 şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcţiei 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 Proprietăţi 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 influenţează semnificativ biodisponibilitatea irbesartanului.

Distribuție

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

Metabolizare

După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, 80‑85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului nemodificat. Irbesartanul este metabolizat hepatic prin glucurono-conjugare şi oxidare. Metabolitul circulant principal este glucuronatul de irbesartan (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* au evidenţiat 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, proporţională cu doza, la doze cuprinse între 10 mg şi 600 mg. S-a observat o creştere mai mică decât cea proporţională a absorbţiei orale, la doze mai mari de 600 mg irbesartan (dublul dozei maxime recomandate); mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Concentraţiile plasmatice maxime se ating la 1,5‑2 ore după administrarea orală. Clearance-ul total şi cel renal sunt de 157‑176 ml/minut şi, respectiv, de 3‑3,5 ml/minut. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11‑15 ore. Concentraţiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 3 zile de la iniţierea 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 concentraţii plasmatice de irbesartan ceva mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferenţe în ceea ce priveşte timpul de înjumătăţire plasmatică şi acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp (ASC) şi ale concentraţiei plasmatice maxime (Cmax) pentru irbesartan au fost ceva mai mari la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani), comparativ cu subiecţii tineri (18‑40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare terminal nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la persoanele vârstnice.

Eliminare

Irbesartanul şi metaboliţii săi sunt eliminaţi pe cale biliară şi renală. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu 14C, aproximativ 20% din radioactivitate se regăseşte în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puţin de 2% din doză se excretă în urină, sub formă de irbesartan nemodificat.

Copii şi adolescenţi

Farmacocinetica irbesartanului s-a evaluat la 23 de copii hipertensivi, după administrarea unor doze zilnice unice şi 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 evaluaţi prin comparaţie cu farmacocinetica de la adult (doisprezece copii peste 12 ani, nouă copii cu vârsta între 6 şi 12 ani). Rezultatele au evidenţiat că Cmax, ASC şi vitezele clearence-ului au fost comparabile cu cele observate la pacienţii adulţi 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.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală sau la cei care efectuează hemodializă, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu ciroză uşoară până la moderată, parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificaţi semnificativ.

Nu s-au efectuat studii la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

5.3Date preclinice de siguranţă

La dozele relevante clinic nu s-a evidenţiat toxicitate anormală sistemică sau toxicitate de organ ţintă. În studiile non-clinice de siguranţă, dozele mari de irbesartan (≥ 250 mg/kg şi zi la şobolan şi ≥ 100 mg/kg şi zi la maimuţa Macaccus) au produs o scădere a parametrilor eritrocitari (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit). La doze foarte mari (≥ 500 mg/kg şi zi), administrate la şobolan şi la maimuţa Macaccus, irbesartanul a indus modificări degenerative ale rinichiului (cum sunt nefrită interstiţială, distensie tubulară, bazofilie tubulară, creşterea concentraţiilor plasmatice ale ureei şi creatininei), modificări considerate secundare efectelor hipotensive ale medicamentului, care duc la scăderea perfuziei renale. În plus, irbesartanul a indus hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare (la şobolan la doze ≥ 90 mg/kg şi zi, la maimuţa Macaccus la doze ≥ 10 mg/kg şi zi). Toate aceste modificări au fost considerate ca fiind produse prin acţiunea farmacologică a irbesartanului. La om, la doze terapeutice de irbesartan, hiperplazia/hipertrofia celulelor juxtaglomerulare nu par să aibă nicio relevanţă.

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

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

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

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

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 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura şi conţinutul 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 unităţi dozate.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris ‑ Franţa

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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 AUTORIZAŢIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanţilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Chinoin 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 menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

Nu este cazul.

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 75 mg comprimate

irbesartan

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conţine: irbesartan 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: conţine şi lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

14 comprimate

28 comprimate

56 comprimate

56 x 1 comprimat

98 comprimate

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franţa

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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 FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. informaŢiI 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 INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 75 mg comprimate

irbesartan

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

14 - 28 - 56 - 98 comprimate:

Lu

Ma

Mi

Jo

Vi

Sb

Du

56 x 1 comprimat:

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 150 mg comprimate

irbesartan

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conţine: irbesartan 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: conţine şi lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

14 comprimate

28 comprimate

56 comprimate

56 x 1 comprimat

98 comprimate

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franţa

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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 FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. informaŢiI 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 INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 150 mg comprimate

irbesartan

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

14 - 28 - 56 - 98 comprimate:

Lu

Ma

Mi

Jo

Vi

Sb

Du

56 x 1 comprimat:

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 300 mg comprimate

irbesartan

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conţine: irbesartan 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: conţine şi lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

14 comprimate

28 comprimate

56 comprimate

56 x 1 comprimat

98 comprimate

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franţa

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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 FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. informaŢiI 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 INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 300 mg comprimate

irbesartan

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

14 - 28 - 56 - 98 comprimate:

Lu

Ma

Mi

Jo

Vi

Sb

Du

56 x 1 comprimat:

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 75 mg comprimate filmate

irbesartan

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conţine: irbesartan 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: conţine şi lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

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

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris ‑ Franţa

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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 FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. informaŢiI 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 INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 75 mg comprimate

irbesartan

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimate:

Lu

Ma

Mi

Jo

Vi

Sb

Du

30 - 56 x 1 - 90 comprimate:

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 150 mg comprimate filmate

irbesartan

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conţine: irbesartan 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: conţine şi lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

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

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franţa

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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 FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. informaŢiI 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 INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 150 mg comprimate

irbesartan

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimate:

Lu

Ma

Mi

Jo

Vi

Sb

Du

30 - 56 x 1 - 90 comprimate:

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 300 mg comprimate filmate

irbesartan

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conţine: irbesartan 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Excipienţi: conţine şi lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

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

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franţa

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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 FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. informaŢiI 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 INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aprovel 300 mg comprimate

irbesartan

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

sanofi-aventis groupe

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

14 - 28 - 56 - 84 - 98 comprimate:

Lu

Ma

Mi

Jo

Vi

Sb

Du

30 - 56 x 1 - 90 comprimate:

B. PROSPECTUL

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Aprovel 75 mg comprimate

irbesartan

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.

 Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

 Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

 Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

 Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este Aprovel şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Aprovel

3. Cum să luaţi Aprovel

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Aprovel

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Aprovel şi pentru ce se utilizează

Aprovel aparţine grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanţă produsă în organism, care se leagă de anumiţi receptori din vasele de sânge, determinând constricţia (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creşterea tensiunii arteriale. Aprovel împiedică legarea angiotensinei II de aceşti receptori şi determină astfel relaxarea (dilatarea) vaselor de sânge şi scăderea tensiunii arteriale. Aprovel întârzie deteriorarea funcţiei rinichilor la pacienţii cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2.

Aprovel este utilizat la pacienţii adulţi

* pentru a trata tensiunea arterială crescută (*hipertensiune arterială esenţială*)
* pentru a proteja rinichii la pacienţii cu tensiune arterială crescută, diabet zaharat de tip 2 şi valori ale analizelor care demonstrează afectarea funcţiei rinichilor.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Aprovel

Nu luaţi Aprovel

* dacă sunteţi **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
* dacă sunteţi **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitaţi Aprovel la începutul sarcinii - vezi secţiunea privind sarcina.)
* **dacă aveţi diabet zaharat sau funcţia rinichilor afectată** şi urmaţi tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conţine aliskiren.

Atenţionări şi precauţii

Înainte să luaţi Aprovel, adresaţi-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflaţi în oricare dintre următoarele situaţii**:

* dacă aveţi **vărsături sau diaree semnificative**
* dacă suferiţi de **afecţiuni ale rinichilor**
* dacă suferiţi de **afecţiuni 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 concentraţiile potasiului din sânge în cazul funcţionării anormale a rinichilor.
* dacă apar **valori mici ale zahărului în sânge** (simptomele pot include transpirații, slăbiciune, foame, amețeli, tremurături, dureri de cap, valuri de căldură cu înroșirea feței sau paloare, senzații de amorțeală, bătăi puternice, rapide ale inimii), în special dacă sunteți tratat pentru diabet zaharat.
* dacă **urmează să fiţi supus unei operaţii** (intervenţii chirurgicale) sau **să vi se administreze** **anestezice**
* dacă luaţi oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
* un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveţi probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
* aliskiren.

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

Vezi şi informaţiile de la punctul „Nu luaţi Aprovel”.

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă credeţi că sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi 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 şi adolescenţi

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii şi adolescenţi, deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost încă pe deplin stabilite.

Aprovel împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

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

Dacă luaţi un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi şi informaţiile de la punctele „Nu luaţi Aprovel” şi „Atenţionări şi precauţii”).

**Este posibil să fie necesar să efectuaţi analize de sânge dacă luaţi:**

* suplimente de potasiu
* sare dietetică care conţine potasiu
* medicamente care economisesc potasiu (cum sunt anumite diuretice)
* medicamente care conţin litiu
* repaglinidă (medicament utilizat pentru scăderea valorilor zahărului în sânge)

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

Aprovel împreună cu alimente şi băuturi

Aprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Sarcina şi alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriţi tratamentul cu Aprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflaţi că sunteţi gravidă şi vă va sfătui să luaţi un alt medicament în locul Aprovel. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi 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

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau sunteţi pe cale să alăptaţi. Aprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează şi medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriţi să alăptaţi, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Este puţin 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, ameţeli sau oboseală. Dacă observaţi apariţia acestora, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Aprovel conţine lactoză**. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**Aprovel conţine sodiu**. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să luaţi Aprovel

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Mod de administrare**

Aprovel se administrează **pe cale orală**. Înghiţiţi comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteţi lua Aprovel cu sau fără alimente. Încercaţi să vă luaţi doza zilnică la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Este important să continuaţi să luaţi Aprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedaţi altfel.

* **Pacienţi 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 funcţie de răspunsul tensiunii arteriale.

* **Pacienţi cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2, cu boală de rinichi**

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

La anumiţi pacienţi, cum sunt cei **hemodializaţi** 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 şi adolescenţi**

Aprovel nu trebuie administrat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghiţit câteva comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă luaţi mai mult Aprovel decât trebuie

Dacă aţi luat din greşeală un număr prea mare de comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitaţi să luaţi Aprovel

Dacă aţi uitat, din greşeală, să luaţi doza zilnică, luaţi doza următoare ca de obicei. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

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

4. Reacţii adverse posibile

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

Asemănător altor medicamente similare, la pacienţii care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacţii alergice pe piele (erupţii cutanate, urticarie), precum şi umflarea localizată a feţei, buzelor şi/sau a limbii. Dacă prezentaţi oricare dintre aceste simptome sau dacă simţiţi că nu mai aveţi aer, **încetaţi să mai luaţi Aprovel şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră**.

Frecvenţa reacţiilor adverse menţionate mai jos este definită utilizând următoarea convenţie:

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

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

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

Reacţiile adverse raportate în studiile clinice pentru pacienţii trataţi cu Aprovel au fost:

* Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): dacă aveţi tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi, analizele de sânge pot arăta o concentraţie crescută de potasiu.
* Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): ameţeli, senzaţie de rău/vărsături, oboseală şi analizele de sânge pot arăta concentraţii crescute ale unei enzime care măsoară funcţia muşchilor şi a inimii (enzima creatin-kinază). La pacienţii cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi au fost, de asemenea, raportate ameţeli la ridicarea în picioare din poziţia culcat sau aşezat, tensiune arterială scăzută la ridicarea în picioare din poziţia culcat sau aşezat, dureri articulare sau musculare şi scăderea concentraţiei unei proteine din globulele roşii din sânge (hemoglobină).
* Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): accelerarea bătăilor inimii, valuri de căldură asociate cu înroşirea feţei, tuse, diaree, indigestie/arsuri în capul pieptului, disfuncţie sexuală (tulburări ale activităţii sexuale), durere în piept.

Unele reacţii adverse au fost raportate după punerea pe piaţă a Aprovel. Reacţiile adverse cu frecvenţă necunoscută sunt: senzaţie de învârtire, dureri de cap, tulburări ale gustului, zgomote în urechi, crampe musculare, dureri articulare şi musculare, scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie – simptomele pot include: oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeli și aspect palid), scădere a numărului de trombocite, tulburări ale funcţiei ficatului, creşterea concentraţiei potasiului în sânge, alterarea funcţiei rinichilor, inflamaţii ale vaselor mici de sânge, în special la nivelul pielii (o afecţiune cunoscută sub denumirea de vasculită leucocitoclastică), reacții alergice severe (șoc anafilactic) şi valori mici ale zahărului în sânge. De asemenea, au fost raportate cazuri mai puţin frecvente de icter (îngălbenirea pielii şi/sau a albului ochilor).

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aprovel

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi 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 aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Aprovel

* Substanţa activă este irbesartanul. Fiecare comprimat de Aprovel 75 mg conţine irbesartan 75 mg.

 Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal hidratat, amidon de porumb pregelatinizat şi poloxamer 188. Vezi pct. 2 „Aprovel conține lactoză‟.

Cum arată Aprovel şi conţinutul ambalajului

Comprimatele de Aprovel 75 mg sunt albe sau aproape albe, biconvexe şi ovale, având o inimă gravată pe una dintre feţe şi numărul 2771 inscripţionat pe cealaltă faţă.

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

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

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franţa

Fabricantul:

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

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

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel: 0800 52 52 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**  Genzyme Europe B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**  sanofi-aventis Estonia OÜ  Tel: +372 627 34 88 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**  sanofi-aventis AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**  sanofi-aventis Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **France**  sanofi-aventis France  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger: +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**  sanofi-aventis Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 600 34 00 | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  sanofi-aventis d.o.o.  Tel: +386 1 560 48 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 33 100 100 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800.536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  sanofi-aventis Cyprus Ltd.  Τηλ: +357 22 871600 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  sanofi-aventis Latvia SIA  Tel: +371 67 33 24 51 | **United Kingdom**  Sanofi  Tel: +44 (0) 845 372 7101 |

**Acest prospect a fost revizuit în .**

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

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Aprovel 150 mg comprimate

irbesartan

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.

 Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

 Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

 Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

 Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este Aprovel şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Aprovel

3. Cum să luaţi Aprovel

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Aprovel

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Aprovel şi pentru ce se utilizează

Aprovel aparţine grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanţă produsă în organism, care se leagă de anumiţi receptori din vasele de sânge, determinând constricţia (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creşterea tensiunii arteriale. Aprovel împiedică legarea angiotensinei II de aceşti receptori şi determină astfel relaxarea (dilatarea) vaselor de sânge şi scăderea tensiunii arteriale. Aprovel întârzie deteriorarea funcţiei rinichilor la pacienţii cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2.

Aprovel este utilizat la pacienţii adulţi

* pentru a trata tensiunea arterială crescută (*hipertensiune arterială esenţială*)
* pentru a proteja rinichii la pacienţii cu tensiune arterială crescută, diabet zaharat de tip 2 şi valori ale analizelor care demonstrează afectarea funcţiei rinichilor.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Aprovel

Nu luaţi Aprovel

* dacă sunteţi **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
* dacă sunteţi **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitaţi Aprovel la începutul sarcinii - vezi secţiunea privind sarcina.)
* **dacă aveţi diabet zaharat sau funcţia rinichilor afectată** şi urmaţi tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conţine aliskiren.

Atenţionări şi precauţii

Înainte să luaţi Aprovel, adresaţi-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflaţi în oricare dintre următoarele situaţii**:

* dacă aveţi **vărsături sau diaree semnificative**
* dacă suferiţi de **afecţiuni ale rinichilor**
* dacă suferiţi de **afecţiuni 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 concentraţiile potasiului din sânge în cazul funcţionării anormale a rinichilor.
* dacă apar **valori mici ale zahărului în sânge** (simptomele pot include transpirații, slăbiciune, foame, amețeli, tremurături, dureri de cap, valuri de căldură cu înroșirea feței sau paloare, senzații de amorțeală, bătăi puternice, rapide ale inimii), în special dacă sunteți tratat pentru diabet zaharat.
* dacă **urmează să fiţi supus unei operaţii** (intervenţii chirurgicale) sau **să vi se administreze** **anestezice**
* dacă luaţi oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
* un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveţi probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
* aliskiren.

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

Vezi şi informaţiile de la punctul „Nu luaţi Aprovel”.

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă credeţi că sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi 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 şi adolescenţi

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii şi adolescenţi, deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost încă pe deplin stabilite.

Aprovel împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

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

Dacă luaţi un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi şi informaţiile de la punctele „Nu luaţi Aprovel” şi „Atenţionări şi precauţii”).

**Este posibil să fie necesar să efectuaţi analize de sânge dacă luaţi:**

* suplimente de potasiu
* sare dietetică care conţine potasiu
* medicamente care economisesc potasiu (cum sunt anumite diuretice)
* medicamente care conţin litiu
* repaglinidă (medicament utilizat pentru scăderea valorilor zahărului în sânge)

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

Aprovel împreună cu alimente şi băuturi

Aprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Sarcina şi alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriţi tratamentul cu Aprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflaţi că sunteţi gravidă şi vă va sfătui să luaţi un alt medicament în locul Aprovel. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi 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

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau sunteţi pe cale să alăptaţi. Aprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează şi medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriţi să alăptaţi, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Este puţin 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, ameţeli sau oboseală. Dacă observaţi apariţia acestora, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Aprovel conţine lactoză**. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**Aprovel conţine sodiu**. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să luaţi Aprovel

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Mod de administrare**

Aprovel se administrează **pe cale orală**. Înghiţiţi comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteţi lua Aprovel cu sau fără alimente. Încercaţi să vă luaţi doza zilnică la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Este important să continuaţi să luaţi Aprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedaţi altfel.

* **Pacienţi 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 funcţie de răspunsul tensiunii arteriale.

* **Pacienţi cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2, cu boală de rinichi**

La pacienţii cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2, doza de întreţinere recomandată pentru tratamentul bolii renale asociate este de 300 mg (două comprimate pe zi) o dată pe zi.

La anumiţi pacienţi, cum sunt cei **hemodializaţi** 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 şi adolescenţi**

Aprovel nu trebuie administrat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghiţit câteva comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă luaţi mai mult Aprovel decât trebuie

Dacă aţi luat din greşeală un număr prea mare de comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitaţi să luaţi Aprovel

Dacă aţi uitat, din greşeală, să luaţi doza zilnică, luaţi doza următoare ca de obicei. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

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

4. Reacţii adverse posibile

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

Asemănător altor medicamente similare, la pacienţii care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacţii alergice pe piele (erupţii cutanate, urticarie), precum şi umflarea localizată a feţei, buzelor şi/sau a limbii. Dacă prezentaţi oricare dintre aceste simptome sau dacă simţiţi că nu mai aveţi aer, **încetaţi să mai luaţi Aprovel şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră**.

Frecvenţa reacţiilor adverse menţionate mai jos este definită utilizând următoarea convenţie:

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

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

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

Reacţiile adverse raportate în studiile clinice pentru pacienţii trataţi cu Aprovel au fost:

* Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): dacă aveţi tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi, analizele de sânge pot arăta o concentraţie crescută de potasiu.
* Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): ameţeli, senzaţie de rău/vărsături, oboseală şi analizele de sânge pot arăta concentraţii crescute ale unei enzime care măsoară funcţia muşchilor şi a inimii (enzima creatin-kinază). La pacienţii cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi au fost, de asemenea, raportate ameţeli la ridicarea în picioare din poziţia culcat sau aşezat, tensiune arterială scăzută la ridicarea în picioare din poziţia culcat sau aşezat, dureri articulare sau musculare şi scăderea concentraţiei unei proteine din globulele roşii din sânge (hemoglobină).
* Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): accelerarea bătăilor inimii, valuri de căldură asociate cu înroşirea feţei, tuse, diaree, indigestie/arsuri în capul pieptului, disfuncţie sexuală (tulburări ale activităţii sexuale), durere în piept.

Unele reacţii adverse au fost raportate după punerea pe piaţă a Aprovel. Reacţiile adverse cu frecvenţă necunoscută sunt: senzaţie de învârtire, dureri de cap, tulburări ale gustului, zgomote în urechi, crampe musculare, dureri articulare şi musculare, scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie – simptomele pot include: oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeli și aspect palid), scădere a numărului de trombocite, tulburări ale funcţiei ficatului, creşterea concentraţiei potasiului în sânge, alterarea funcţiei rinichilor, inflamaţii ale vaselor mici de sânge, în special la nivelul pielii (o afecţiune cunoscută sub denumirea de vasculită leucocitoclastică), reacții alergice severe (șoc anafilactic) şi valori mici ale zahărului în sânge. De asemenea, au fost raportate cazuri mai puţin frecvente de icter (îngălbenirea pielii şi/sau a albului ochilor).

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aprovel

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi 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 aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Aprovel

* Substanţa activă este irbesartanul. Fiecare comprimat de Aprovel 150 mg conţine irbesartan 150 mg.

 Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal hidratat, amidon de porumb pregelatinizat şi poloxamer 188. Vezi pct. 2 „Aprovel conține lactoză‟.

Cum arată Aprovel şi conţinutul ambalajului

Comprimatele de Aprovel 150 mg sunt albe sau aproape albe, biconvexe şi ovale, având o inimă gravată pe una dintre feţe şi numărul 2772 inscripţionat pe cealaltă faţă.

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

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

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris ‑ Franţa

Fabricantul:

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

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

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

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel: 0800 52 52 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**  Genzyme Europe B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**  sanofi-aventis Estonia OÜ  Tel: +372 627 34 88 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**  sanofi-aventis AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**  sanofi-aventis Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **France**  sanofi-aventis France  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger: +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**  sanofi-aventis Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 600 34 00 | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  sanofi-aventis d.o.o.  Tel: +386 1 560 48 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 33 100 100 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800.536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  sanofi-aventis Cyprus Ltd.  Τηλ: +357 22 871600 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  sanofi-aventis Latvia SIA  Tel: +371 67 33 24 51 | **United Kingdom**  Sanofi  Tel: +44 (0) 845 372 7101 |

**Acest prospect a fost revizuit în .**

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

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Aprovel 300 mg comprimate

irbesartan

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.

 Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

 Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

 Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

 Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este Aprovel şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Aprovel

3. Cum să luaţi Aprovel

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Aprovel

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Aprovel şi pentru ce se utilizează

Aprovel aparţine grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanţă produsă în organism, care se leagă de anumiţi receptori din vasele de sânge, determinând constricţia (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creşterea tensiunii arteriale. Aprovel împiedică legarea angiotensinei II de aceşti receptori şi determină astfel relaxarea (dilatarea) vaselor de sânge şi scăderea tensiunii arteriale. Aprovel întârzie deteriorarea funcţiei rinichilor la pacienţii cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2.

Aprovel este utilizat la pacienţii adulţi

* pentru a trata tensiunea arterială crescută (*hipertensiune arterială esenţială*)
* pentru a proteja rinichii la pacienţii cu tensiune arterială crescută, diabet zaharat de tip 2 şi valori ale analizelor care demonstrează afectarea funcţiei rinichilor.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Aprovel

Nu luaţi Aprovel

* dacă sunteţi **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
* dacă sunteţi **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult**. (De asemenea, este mai bine să evitaţi Aprovel la începutul sarcinii - vezi secţiunea privind sarcina.)
* **dacă aveţi diabet zaharat sau funcţia rinichilor afectată** şi urmaţi tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conţine aliskiren.

Atenţionări şi precauţii

Înainte să luaţi Aprovel, adresaţi-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflaţi în oricare dintre următoarele situaţii**:

* dacă aveţi **vărsături sau diaree semnificative**
* dacă suferiţi de **afecţiuni ale rinichilor**
* dacă suferiţi de **afecţiuni 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 concentraţiile potasiului din sânge în cazul funcţionării anormale a rinichilor.
* dacă apar **valori mici ale zahărului în sânge** (simptomele pot include transpirații, slăbiciune, foame, amețeli, tremurături, dureri de cap, valuri de căldură cu înroșirea feței sau paloare, senzații de amorțeală, bătăi puternice, rapide ale inimii), în special dacă sunteți tratat pentru diabet zaharat.
* dacă **urmează să fiţi supus unei operaţii** (intervenţii chirurgicale) sau **să vi se administreze** **anestezice**
* dacă luaţi oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
* un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveţi probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
* aliskiren.

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

Vezi şi informaţiile de la punctul „Nu luaţi Aprovel”.

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă credeţi că sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi 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 şi adolescenţi

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii şi adolescenţi, deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost încă pe deplin stabilite.

Aprovel împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

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

Dacă luaţi un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi şi informaţiile de la punctele „Nu luaţi Aprovel” şi „Atenţionări şi precauţii”).

**Este posibil să fie necesar să efectuaţi analize de sânge dacă luaţi:**

* suplimente de potasiu
* sare dietetică care conţine potasiu
* medicamente care economisesc potasiu (cum sunt anumite diuretice)
* medicamente care conţin litiu
* repaglinidă (medicament utilizat pentru scăderea valorilor zahărului în sânge)

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

Aprovel împreună cu alimente şi băuturi

Aprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Sarcina şi alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriţi tratamentul cu Aprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflaţi că sunteţi gravidă şi vă va sfătui să luaţi un alt medicament în locul Aprovel. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi 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

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau sunteţi pe cale să alăptaţi. Aprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează şi medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriţi să alăptaţi, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Este puţin 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, ameţeli sau oboseală. Dacă observaţi apariţia acestora, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Aprovel conţine lactoză**. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**Aprovel conţine sodiu**. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să luaţi Aprovel

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Mod de administrare**

Aprovel se administrează **pe cale orală**. Înghiţiţi comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteţi lua Aprovel cu sau fără alimente. Încercaţi să vă luaţi doza zilnică la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Este important să continuaţi să luaţi Aprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedaţi altfel.

* **Pacienţi 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 funcţie de răspunsul tensiunii arteriale.

* **Pacienţi cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2, cu boală de rinichi**

La pacienţii cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2, doza de întreţinere recomandată pentru tratamentul bolii renale asociate este de 300 mg o dată pe zi.

La anumiţi pacienţi, cum sunt cei **hemodializaţi** 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 şi adolescenţi**

Aprovel nu trebuie administrat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghiţit câteva comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă luaţi mai mult Aprovel decât trebuie

Dacă aţi luat din greşeală un număr prea mare de comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitaţi să luaţi Aprovel

Dacă aţi uitat, din greşeală, să luaţi doza zilnică, luaţi doza următoare ca de obicei. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

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

4. Reacţii adverse posibile

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

Asemănător altor medicamente similare, la pacienţii care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacţii alergice pe piele (erupţii cutanate, urticarie), precum şi umflarea localizată a feţei, buzelor şi/sau a limbii. Dacă prezentaţi oricare dintre aceste simptome sau dacă simţiţi că nu mai aveţi aer, **încetaţi să mai luaţi Aprovel şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră**.

Frecvenţa reacţiilor adverse menţionate mai jos este definită utilizând următoarea convenţie:

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

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

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

Reacţiile adverse raportate în studiile clinice pentru pacienţii trataţi cu Aprovel au fost:

* Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): dacă aveţi tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi, analizele de sânge pot arăta o concentraţie crescută de potasiu.
* Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): ameţeli, senzaţie de rău/vărsături, oboseală şi analizele de sânge pot arăta concentraţii crescute ale unei enzime care măsoară funcţia muşchilor şi a inimii (enzima creatin-kinază). La pacienţii cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi au fost, de asemenea, raportate ameţeli la ridicarea în picioare din poziţia culcat sau aşezat, tensiune arterială scăzută la ridicarea în picioare din poziţia culcat sau aşezat, dureri articulare sau musculare şi scăderea concentraţiei unei proteine din globulele roşii din sânge (hemoglobină).
* Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): accelerarea bătăilor inimii, valuri de căldură asociate cu înroşirea feţei, tuse, diaree, indigestie/arsuri în capul pieptului, disfuncţie sexuală (tulburări ale activităţii sexuale), durere în piept.

Unele reacţii adverse au fost raportate după punerea pe piaţă a Aprovel. Reacţiile adverse cu frecvenţă necunoscută sunt: senzaţie de învârtire, dureri de cap, tulburări ale gustului, zgomote în urechi, crampe musculare, dureri articulare şi musculare, scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie – simptomele pot include: oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeli și aspect palid), scădere a numărului de trombocite, tulburări ale funcţiei ficatului, creşterea concentraţiei potasiului în sânge, alterarea funcţiei rinichilor, inflamaţii ale vaselor mici de sânge, în special la nivelul pielii (o afecţiune cunoscută sub denumirea de vasculită leucocitoclastică), reacții alergice severe (șoc anafilactic) şi valori mici ale zahărului în sânge. De asemenea, au fost raportate cazuri mai puţin frecvente de icter (îngălbenirea pielii şi/sau a albului ochilor).

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aprovel

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi 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 aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Aprovel

* Substanţa activă este irbesartanul. Fiecare comprimat de Aprovel 300 mg conţine irbesartan 300 mg.

 Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal hidratat, amidon de porumb pregelatinizat şi poloxamer 188. Vezi pct. 2 „Aprovel conține lactoză‟.

Cum arată Aprovel şi conţinutul ambalajului

Comprimatele de Aprovel 300 mg sunt albe sau aproape albe, biconvexe şi ovale, având o inimă gravată pe una dintre feţe şi numărul 2773 inscripţionat pe cealaltă faţă.

Comprimatele de Aprovel 300 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conţin 14, 28, 56 sau 98 de comprimate. Sunt disponibile şi cutii cu blistere pentru eliberarea unei unităţi dozate a 56 x 1 comprimat, destinate livrării în spitale.

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

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franţa

Fabricantul:

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

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

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

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel: 0800 52 52 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**  Genzyme Europe B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**  sanofi-aventis Estonia OÜ  Tel: +372 627 34 88 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**  sanofi-aventis AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**  sanofi-aventis Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **France**  sanofi-aventis France  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger: +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**  sanofi-aventis Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 600 34 00 | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  sanofi-aventis d.o.o.  Tel: +386 1 560 48 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 33 100 100 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800.536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  sanofi-aventis Cyprus Ltd.  Τηλ: +357 22 871600 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  sanofi-aventis Latvia SIA  Tel: +371 67 33 24 51 | **United Kingdom**  Sanofi  Tel: +44 (0) 845 372 7101 |

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Aprovel 75 mg comprimate filmate

irbesartan

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.

 Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

 Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

 Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

 Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este Aprovel şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Aprovel

3. Cum să luaţi Aprovel

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Aprovel

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Aprovel şi pentru ce se utilizează

Aprovel aparţine grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanţă produsă în organism, care se leagă de anumiţi receptori din vasele de sânge, determinând constricţia (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creşterea tensiunii arteriale. Aprovel împiedică legarea angiotensinei II de aceşti receptori şi determină astfel relaxarea (dilatarea) vaselor de sânge şi scăderea tensiunii arteriale. Aprovel întârzie deteriorarea funcţiei rinichilor la pacienţii cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2.

Aprovel este utilizat la pacienţii adulţi

* pentru a trata tensiunea arterială crescută (*hipertensiune arterială esenţială*)
* pentru a proteja rinichii la pacienţii cu tensiune arterială crescută, diabet zaharat de tip 2 şi valori ale analizelor care demonstrează afectarea funcţiei rinichilor.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Aprovel

Nu luaţi Aprovel

* dacă sunteţi **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
* dacă sunteţi **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult.** (De asemenea, este mai bine să evitaţi Aprovel la începutul sarcinii - vezi secţiunea privind sarcina.)
* **dacă aveţi diabet zaharat sau funcţia rinichilor afectată** şi urmaţi tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conţine aliskiren.

Atenţionări şi precauţii

Înainte să luaţi Aprovel, adresaţi-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflaţi în oricare dintre următoarele situaţii**:

* dacă aveţi **vărsături sau diaree semnificative**
* dacă suferiţi de **afecţiuni ale rinichilor**
* dacă suferiţi de **afecţiuni 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 concentraţiile potasiului din sânge în cazul funcţionării anormale a rinichilor.
* dacă apar **valori mici ale zahărului în sânge** (simptomele pot include transpirații, slăbiciune, foame, amețeli, tremurături, dureri de cap, valuri de căldură cu înroșirea feței sau paloare, senzații de amorțeală, bătăi puternice, rapide ale inimii), în special dacă sunteți tratat pentru diabet zaharat.
* dacă **urmează să fiţi supus** **unei operaţii** (intervenţii chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
* dacă luaţi oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
* un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveţi probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
* aliskiren.

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

Vezi şi informaţiile de la punctul „Nu luaţi Aprovel”.

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă credeţi că sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi 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 şi adolescenţi

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii şi adolescenţi, deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost încă pe deplin stabilite.

Aprovel împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

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

Dacă luaţi un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi şi informaţiile de la punctele „Nu luaţi Aprovel” şi „Atenţionări şi precauţii”).

**Este posibil să fie necesar să efectuaţi analize de sânge dacă luaţi:**

* suplimente de potasiu
* sare dietetică care conţine potasiu
* medicamente care economisesc potasiu (cum sunt anumite diuretice)
* medicamente care conţin litiu
* repaglinidă (medicament utilizat pentru scăderea valorilor zahărului în sânge)

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

Aprovel împreună cu alimente şi băuturi

Aprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Sarcina şi alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriţi tratamentul cu Aprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflaţi că sunteţi gravidă şi vă va sfătui să luaţi un alt medicament în locul Aprovel. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi 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

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau sunteţi pe cale să alăptaţi. Aprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează şi medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriţi să alăptaţi, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Este puţin 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, ameţeli sau oboseală. Dacă observaţi apariţia acestora, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Aprovel conţine lactoză**. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**Aprovel conţine sodiu**. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să luaţi Aprovel

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Mod de administrare**

Aprovel se administrează **pe cale orală.** Înghiţiţi comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteţi lua Aprovel cu sau fără alimente. Încercaţi să vă luaţi doza zilnică la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Este important să continuaţi să luaţi Aprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedaţi altfel.

* **Pacienţi 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 funcţie de răspunsul tensiunii arteriale.

* **Pacienţi cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2, cu boală de rinichi**

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

La anumiţi pacienţi, cum sunt cei **hemodializaţi** 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 şi adolescenţi

Aprovel nu trebuie administrat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghiţit câteva comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă luaţi mai mult Aprovel decât trebuie

Dacă aţi luat din greşeală un număr prea mare de comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitaţi să luaţi Aprovel

Dacă aţi uitat, din greşeală, să luaţi doza zilnică, luaţi doza următoare ca de obicei. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

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

4. Reacţii adverse posibile

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

Asemănător altor medicamente similare, la pacienţii care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacţii alergice pe piele (erupţii cutanate, urticarie), precum şi umflarea localizată a feţei, buzelor şi/sau a limbii. Dacă prezentaţi oricare dintre aceste simptome sau dacă simţiţi că nu mai aveţi aer, **încetaţi să mai luaţi Aprovel şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră**.

Frecvenţa reacţiilor adverse menţionate mai jos este definită utilizând următoarea convenţie:

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

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

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

Reacţiile adverse raportate în studiile clinice pentru pacienţii trataţi cu Aprovel au fost:

* Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): dacă aveţi tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi, analizele de sânge pot arăta o concentraţie crescută de potasiu.
* Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): ameţeli, senzaţie de rău/vărsături, oboseală şi analizele de sânge pot arăta concentraţii crescute ale unei enzime care măsoară funcţia muşchilor şi a inimii (enzima creatin-kinază). La pacienţii cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi au fost, de asemenea, raportate ameţeli la ridicarea în picioare din poziţia culcat sau aşezat, tensiune arterială scăzută la ridicarea în picioare din poziţia culcat sau aşezat, dureri articulare sau musculare şi scăderea concentraţiei unei proteine din globulele roşii din sânge (hemoglobină).
* Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): accelerarea bătăilor inimii, valuri de căldură asociate cu înroşirea feţei, tuse, diaree, indigestie/arsuri în capul pieptului, disfuncţie sexuală (tulburări ale activităţii sexuale), durere în piept.

Unele reacţii adverse au fost raportate după punerea pe piaţă a Aprovel. Reacţiile adverse cu frecvenţă necunoscută sunt: senzaţie de învârtire, dureri de cap, tulburări ale gustului, zgomote în urechi, crampe musculare, dureri articulare şi musculare, scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie – simptomele pot include: oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeli și aspect palid), scădere a numărului de trombocite, tulburări ale funcţiei ficatului, creşterea concentraţiei potasiului în sânge, alterarea funcţiei rinichilor, inflamaţii ale vaselor mici de sânge, în special la nivelul pielii (o afecţiune cunoscută sub denumirea de vasculită leucocitoclastică), reacții alergice severe (șoc anafilactic) şi valori mici ale zahărului în sânge. De asemenea, au fost raportate cazuri mai puţin frecvente de icter (îngălbenirea pielii şi/sau a albului ochilor).

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aprovel

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi 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 aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Aprovel

 Substanţa activă este irbesartanul. Fiecare comprimat de Aprovel 75 mg conţine 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 şi conţinutul ambalajului

Comprimatele filmate de Aprovel 75 mg sunt albe sau aproape albe, biconvexe şi ovale, având o inimă gravată pe una dintre feţe şi numărul 2871 inscripţionat pe cealaltă faţă.

Comprimatele filmate de Aprovel 75 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conţin 14, 28, 30, 56, 84, 90 sau 98 de comprimate filmate. Sunt disponibile şi cutii cu blistere pentru eliberarea unei unităţi dozate a 56 x 1 comprimat filmat, destinate livrării în spitale.

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

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franţa

Fabricantul:

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

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

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel: 0800 52 52 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**  Genzyme Europe B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**  sanofi-aventis Estonia OÜ  Tel: +372 627 34 88 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**  sanofi-aventis AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**  sanofi-aventis Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **France**  sanofi-aventis France  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger: +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**  sanofi-aventis Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 600 34 00 | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  sanofi-aventis d.o.o.  Tel: +386 1 560 48 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 33 100 100 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800.536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  sanofi-aventis Cyprus Ltd.  Τηλ: +357 22 871600 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  sanofi-aventis Latvia SIA  Tel: +371 67 33 24 51 | **United Kingdom**  Sanofi  Tel: +44 (0) 845 372 7101 |

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu/

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Aprovel 150 mg comprimate filmate

irbesartan

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.

 Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

 Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

 Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

 Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este Aprovel şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Aprovel

3. Cum să luaţi Aprovel

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Aprovel

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Aprovel şi pentru ce se utilizează

Aprovel aparţine grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanţă produsă în organism, care se leagă de anumiţi receptori din vasele de sânge, determinând constricţia (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creşterea tensiunii arteriale. Aprovel împiedică legarea angiotensinei II de aceşti receptori şi determină astfel relaxarea (dilatarea) vaselor de sânge şi scăderea tensiunii arteriale. Aprovel întârzie deteriorarea funcţiei rinichilor la pacienţii cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2.

Aprovel este utilizat la pacienţii adulţi

* pentru a trata tensiunea arterială crescută (*hipertensiune arterială esenţială*)
* pentru a proteja rinichii la pacienţii cu tensiune arterială crescută, diabet zaharat de tip 2 şi valori ale analizelor care demonstrează afectarea funcţiei rinichilor.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Aprovel

Nu luaţi Aprovel

* dacă sunteţi **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
* dacă sunteţi **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult.** (De asemenea, este mai bine să evitaţi Aprovel la începutul sarcinii - vezi secţiunea privind sarcina.)
* **dacă aveţi diabet zaharat sau funcţia rinichilor afectată** şi urmaţi tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conţine aliskiren.

Atenţionări şi precauţii

Înainte să luaţi Aprovel, adresaţi-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflaţi în oricare dintre următoarele situaţii**:

* dacă aveţi **vărsături sau diaree semnificative**
* dacă suferiţi de **afecţiuni ale rinichilor**
* dacă suferiţi de **afecţiuni 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 concentraţiile potasiului din sânge în cazul funcţionării anormale a rinichilor.
* dacă apar **valori mici ale zahărului în sânge** (simptomele pot include transpirații, slăbiciune, foame, amețeli, tremurături, dureri de cap, valuri de căldură cu înroșirea feței sau paloare, senzații de amorțeală, bătăi puternice, rapide ale inimii), în special dacă sunteți tratat pentru diabet zaharat.
* dacă **urmează să fiţi supus** **unei operaţii** (intervenţii chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
* dacă luaţi oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
* un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveţi probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
* aliskiren.

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

Vezi şi informaţiile de la punctul „Nu luaţi Aprovel”.

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă credeţi că sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi 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 şi adolescenţi

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii şi adolescenţi, deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost încă pe deplin stabilite.

Aprovel împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

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

Dacă luaţi un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi şi informaţiile de la punctele „Nu luaţi Aprovel” şi „Atenţionări şi precauţii”).

**Este posibil să fie necesar să efectuaţi analize de sânge dacă luaţi:**

* suplimente de potasiu
* sare dietetică care conţine potasiu
* medicamente care economisesc potasiu (cum sunt anumite diuretice)
* medicamente care conţin litiu
* repaglinidă (medicament utilizat pentru scăderea valorilor zahărului în sânge)

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

Aprovel împreună cu alimente şi băuturi

Aprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Sarcina şi alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriţi tratamentul cu Aprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflaţi că sunteţi gravidă şi vă va sfătui să luaţi un alt medicament în locul Aprovel. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi 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

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau sunteţi pe cale să alăptaţi. Aprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează şi medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriţi să alăptaţi, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Este puţin 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, ameţeli sau oboseală. Dacă observaţi apariţia acestora, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Aprovel conţine lactoză**. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**Aprovel conţine sodiu**. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să luaţi Aprovel

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Mod de administrare**

Aprovel se administrează **pe cale orală.** Înghiţiţi comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteţi lua Aprovel cu sau fără alimente. Încercaţi să vă luaţi doza zilnică la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Este important să continuaţi să luaţi Aprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedaţi altfel.

* **Pacienţi 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 funcţie de răspunsul tensiunii arteriale.

* **Pacienţi cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2, cu boală de rinichi**

La pacienţii cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2, doza de întreţinere recomandată pentru tratamentul bolii renale asociate este de 300 mg (două comprimate pe zi) o dată pe zi.

La anumiţi pacienţi, cum sunt cei **hemodializaţi** 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 şi adolescenţi

Aprovel nu trebuie administrat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghiţit câteva comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă luaţi mai mult Aprovel decât trebuie

Dacă aţi luat din greşeală un număr prea mare de comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitaţi să luaţi Aprovel

Dacă aţi uitat, din greşeală, să luaţi doza zilnică, luaţi doza următoare ca de obicei. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

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

4. Reacţii adverse posibile

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

Asemănător altor medicamente similare, la pacienţii care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacţii alergice pe piele (erupţii cutanate, urticarie), precum şi umflarea localizată a feţei, buzelor şi/sau a limbii. Dacă prezentaţi oricare dintre aceste simptome sau dacă simţiţi că nu mai aveţi aer, **încetaţi să mai luaţi Aprovel şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră**.

Frecvenţa reacţiilor adverse menţionate mai jos este definită utilizând următoarea convenţie:

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

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

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

Reacţiile adverse raportate în studiile clinice pentru pacienţii trataţi cu Aprovel au fost:

* Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): dacă aveţi tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi, analizele de sânge pot arăta o concentraţie crescută de potasiu.
* Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): ameţeli, senzaţie de rău/vărsături, oboseală şi analizele de sânge pot arăta concentraţii crescute ale unei enzime care măsoară funcţia muşchilor şi a inimii (enzima creatin-kinază). La pacienţii cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi au fost, de asemenea, raportate ameţeli la ridicarea în picioare din poziţia culcat sau aşezat, tensiune arterială scăzută la ridicarea în picioare din poziţia culcat sau aşezat, dureri articulare sau musculare şi scăderea concentraţiei unei proteine din globulele roşii din sânge (hemoglobină).
* Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): accelerarea bătăilor inimii, valuri de căldură asociate cu înroşirea feţei, tuse, diaree, indigestie/arsuri în capul pieptului, disfuncţie sexuală (tulburări ale activităţii sexuale), durere în piept.

Unele reacţii adverse au fost raportate după punerea pe piaţă a Aprovel. Reacţiile adverse cu frecvenţă necunoscută sunt: senzaţie de învârtire, dureri de cap, tulburări ale gustului, zgomote în urechi, crampe musculare, dureri articulare şi musculare, scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie – simptomele pot include: oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeli și aspect palid), scădere a numărului de trombocite, tulburări ale funcţiei ficatului, creşterea concentraţiei potasiului în sânge, alterarea funcţiei rinichilor, inflamaţii ale vaselor mici de sânge, în special la nivelul pielii (o afecţiune cunoscută sub denumirea de vasculită leucocitoclastică), reacții alergice severe (șoc anafilactic) şi valori mici ale zahărului în sânge. De asemenea, au fost raportate cazuri mai puţin frecvente de icter (îngălbenirea pielii şi/sau a albului ochilor).

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aprovel

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi 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 aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Aprovel

 Substanţa activă este irbesartanul. Fiecare comprimat de Aprovel 150 mg conţine 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 şi conţinutul ambalajului

Comprimatele filmate de Aprovel 150 mg sunt albe sau aproape albe, biconvexe şi ovale, având o inimă gravată pe una dintre feţe şi numărul 2872 inscripţionat pe cealaltă faţă.

Comprimatele filmate de Aprovel 150 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conţin 14, 28, 30, 56, 84, 90 sau 98 de comprimate filmate. Sunt disponibile şi cutii cu blistere pentru eliberarea unei unităţi dozate a 56 x 1 comprimat filmat, destinate livrării în spitale.

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

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franţa

Fabricantul:

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

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

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 informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel: 0800 52 52 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**  Genzyme Europe B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**  sanofi-aventis Estonia OÜ  Tel: +372 627 34 88 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**  sanofi-aventis AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**  sanofi-aventis Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **France**  sanofi-aventis France  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger: +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**  sanofi-aventis Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 600 34 00 | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  sanofi-aventis d.o.o.  Tel: +386 1 560 48 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 33 100 100 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800.536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  sanofi-aventis Cyprus Ltd.  Τηλ: +357 22 871600 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  sanofi-aventis Latvia SIA  Tel: +371 67 33 24 51 | **United Kingdom**  Sanofi  Tel: +44 (0) 845 372 7101 |

**Acest prospect a fost revizuit în .**

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

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Aprovel 300 mg comprimate filmate

irbesartan

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.

 Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

 Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

 Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

 Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect:

1. Ce este Aprovel şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Aprovel

3. Cum să luaţi Aprovel

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Aprovel

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Aprovel şi pentru ce se utilizează

Aprovel aparţine grupei de medicamente cunoscută sub denumirea de antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină II. Angiotensina II este o substanţă produsă în organism, care se leagă de anumiţi receptori din vasele de sânge, determinând constricţia (îngustarea) acestora. Aceasta are ca rezultat creşterea tensiunii arteriale. Aprovel împiedică legarea angiotensinei II de aceşti receptori şi determină astfel relaxarea (dilatarea) vaselor de sânge şi scăderea tensiunii arteriale. Aprovel întârzie deteriorarea funcţiei rinichilor la pacienţii cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2.

Aprovel este utilizat la pacienţii adulţi

* pentru a trata tensiunea arterială crescută (*hipertensiune arterială esenţială*)
* pentru a proteja rinichii la pacienţii cu tensiune arterială crescută, diabet zaharat de tip 2 şi valori ale analizelor care demonstrează afectarea funcţiei rinichilor.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Aprovel

Nu luaţi Aprovel

* dacă sunteţi **alergic** la irbesartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
* dacă sunteţi **gravidă în 3 luni împlinite sau mai mult.** (De asemenea, este mai bine să evitaţi Aprovel la începutul sarcinii - vezi secţiunea privind sarcina.)
* **dacă aveţi diabet zaharat sau funcţia rinichilor afectată** şi urmaţi tratament cu un medicament pentru scăderea tensiunii arteriale care conţine aliskiren.

Atenţionări şi precauţii

Înainte să luaţi Aprovel, adresaţi-vă medicului dumneavoastră **dacă vă aflaţi în oricare dintre următoarele situaţii**:

* dacă aveţi **vărsături sau diaree semnificative**
* dacă suferiţi de **afecţiuni ale rinichilor**
* dacă suferiţi de **afecţiuni 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 concentraţiile potasiului din sânge în cazul funcţionării anormale a rinichilor.
* dacă apar **valori mici ale zahărului în sânge** (simptomele pot include transpirații, slăbiciune, foame, amețeli, tremurături, dureri de cap, valuri de căldură cu înroșirea feței sau paloare, senzații de amorțeală, bătăi puternice, rapide ale inimii), în special dacă sunteți tratat pentru diabet zaharat.
* dacă **urmează să fiţi supus** **unei operaţii** (intervenţii chirurgicale) sau **să vi se administreze anestezice**
* dacă luaţi oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
* un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveţi probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat.
* aliskiren.

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

Vezi şi informaţiile de la punctul „Nu luaţi Aprovel”.

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă credeţi că sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi 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 şi adolescenţi

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii şi adolescenţi, deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost încă pe deplin stabilite.

Aprovel împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

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

Dacă luaţi un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi şi informaţiile de la punctele „Nu luaţi Aprovel” şi „Atenţionări şi precauţii”).

**Este posibil să fie necesar să efectuaţi analize de sânge dacă luaţi:**

* suplimente de potasiu
* sare dietetică care conţine potasiu
* medicamente care economisesc potasiu (cum sunt anumite diuretice)
* medicamente care conţin litiu
* repaglinidă (medicament utilizat pentru scăderea valorilor zahărului în sânge)

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

Aprovel împreună cu alimente şi băuturi

Aprovel se poate administra cu sau fără alimente.

Sarcina şi alăptarea

Sarcina

Trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi (sau aţi putea rămâne) gravidă; medicul dumneavoastră vă va sfătui, în mod normal, să opriţi tratamentul cu Aprovel înainte de a rămâne gravidă sau de îndată ce aflaţi că sunteţi gravidă şi vă va sfătui să luaţi un alt medicament în locul Aprovel. Aprovel nu este recomandat la începutul sarcinii şi nu trebuie luat dacă sunteţi 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

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau sunteţi pe cale să alăptaţi. Aprovel nu este recomandat pentru mamele care alăptează şi medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriţi să alăptaţi, în special în cazul copilului nou-născut sau al celui născut prematur.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Este puţin 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, ameţeli sau oboseală. Dacă observaţi apariţia acestora, discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Aprovel conţine lactoză**. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide (de exemplu lactoză), vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**Aprovel conţine sodiu**. Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să luaţi Aprovel

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Mod de administrare**

Aprovel se administrează **pe cale orală.** Înghiţiţi comprimatele cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteţi lua Aprovel cu sau fără alimente. Încercaţi să vă luaţi doza zilnică la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Este important să continuaţi să luaţi Aprovel până când medicul dumneavoastră vă spune să procedaţi altfel.

* **Pacienţi 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 funcţie de răspunsul tensiunii arteriale.

* **Pacienţi cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2, cu boală de rinichi**

La pacienţii cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2, doza de întreţinere recomandată pentru tratamentul bolii renale asociate este de 300 mg o dată pe zi.

La anumiţi pacienţi, cum sunt cei **hemodializaţi** 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 şi adolescenţi

Aprovel nu trebuie administrat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani. Dacă un copil a înghiţit câteva comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă luaţi mai mult Aprovel decât trebuie

Dacă aţi luat din greşeală un număr prea mare de comprimate, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitaţi să luaţi Aprovel

Dacă aţi uitat, din greşeală, să luaţi doza zilnică, luaţi doza următoare ca de obicei. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

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

4. Reacţii adverse posibile

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

Asemănător altor medicamente similare, la pacienţii care au luat irbesartan s-au raportat cazuri rare de reacţii alergice pe piele (erupţii cutanate, urticarie), precum şi umflarea localizată a feţei, buzelor şi/sau a limbii. Dacă prezentaţi oricare dintre aceste simptome sau dacă simţiţi că nu mai aveţi aer, **încetaţi să mai luaţi Aprovel şi adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră**.

Frecvenţa reacţiilor adverse menţionate mai jos este definită utilizând următoarea convenţie:

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

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

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

Reacţiile adverse raportate în studiile clinice pentru pacienţii trataţi cu Aprovel au fost:

* Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): dacă aveţi tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi, analizele de sânge pot arăta o concentraţie crescută de potasiu.
* Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): ameţeli, senzaţie de rău/vărsături, oboseală şi analizele de sânge pot arăta concentraţii crescute ale unei enzime care măsoară funcţia muşchilor şi a inimii (enzima creatin-kinază). La pacienţii cu tensiune arterială crescută şi diabet zaharat de tip 2 cu boală de rinichi au fost, de asemenea, raportate ameţeli la ridicarea în picioare din poziţia culcat sau aşezat, tensiune arterială scăzută la ridicarea în picioare din poziţia culcat sau aşezat, dureri articulare sau musculare şi scăderea concentraţiei unei proteine din globulele roşii din sânge (hemoglobină).
* Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): accelerarea bătăilor inimii, valuri de căldură asociate cu înroşirea feţei, tuse, diaree, indigestie/arsuri în capul pieptului, disfuncţie sexuală (tulburări ale activităţii sexuale), durere în piept.

Unele reacţii adverse au fost raportate după punerea pe piaţă a Aprovel. Reacţiile adverse cu frecvenţă necunoscută sunt: senzaţie de învârtire, dureri de cap, tulburări ale gustului, zgomote în urechi, crampe musculare, dureri articulare şi musculare, scădere a numărului de globule roșii din sânge (anemie – simptomele pot include: oboseală, dureri de cap, senzație de lipsă de aer în timpul exercițiilor fizice, amețeli și aspect palid), scădere a numărului de trombocite, tulburări ale funcţiei ficatului, creşterea concentraţiei potasiului în sânge, alterarea funcţiei rinichilor, inflamaţii ale vaselor mici de sânge, în special la nivelul pielii (o afecţiune cunoscută sub denumirea de vasculită leucocitoclastică), reacții alergice severe (șoc anafilactic) şi valori mici ale zahărului în sânge. De asemenea, au fost raportate cazuri mai puţin frecvente de icter (îngălbenirea pielii şi/sau a albului ochilor).

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aprovel

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi 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 aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Aprovel

 Substanţa activă este irbesartanul. Fiecare comprimat de Aprovel 300 mg conţine 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 şi conţinutul ambalajului

Comprimatele filmate de Aprovel 300 mg sunt albe sau aproape albe, biconvexe şi ovale, având o inimă gravată pe una dintre feţe şi numărul 2873 inscripţionat pe cealaltă faţă.

Comprimatele filmate de Aprovel 300 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conţin 14, 28, 30, 56, 84, 90 sau 98 de comprimate filmate. Sunt disponibile şi cutii cu blistere pentru eliberarea unei unităţi dozate a 56 x 1 comprimat filmat, destinate livrării în spitale.

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

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris - Franţa

Fabricantul:

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

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

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 informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel: 0800 52 52 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Nederland**  Genzyme Europe B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**  sanofi-aventis Estonia OÜ  Tel: +372 627 34 88 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**  sanofi-aventis AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**  sanofi-aventis Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **France**  sanofi-aventis France  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger: +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**  sanofi-aventis Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 600 34 00 | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  sanofi-aventis d.o.o.  Tel: +386 1 560 48 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 33 100 100 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800.536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  sanofi-aventis Cyprus Ltd.  Τηλ: +357 22 871600 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  sanofi-aventis Latvia SIA  Tel: +371 67 33 24 51 | **United Kingdom**  Sanofi  Tel: +44 (0) 845 372 7101 |

**Acest prospect a fost revizuit în .**

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