

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprovel 75 mg δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 75 mg ιβεσαρτάνη.

Έκδοχο: 15,37 mg μονοϋδρικής λακτόζης ανά δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης.

Θεραπεία της νεφροπάθειας σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σαν μέρος της αγωγής με αντιυπερτασικό φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

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

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

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

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

Παιδιατρικοί ασθενείς: η ιρβεσαρτάνη δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά και εφήβους λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλέπε παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 6.1).
Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλέπε παράγραφο 4.6).
Γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

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

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

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

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

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

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

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

Γενικά: σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή με υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετιστεί με οξεία υπόταση, αζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Όπως και με κάθε αντιυπερτασικό παράγοντα, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο. Όπως έχει παρατηρηθεί με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η ιρβεσαρτάνη και οι άλλοι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης, είναι προφανώς λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους μαύρους ασθενείς από ότι σε μη μαύρους ασθενείς, πιθανόν λόγω υψηλότερης επίπτωσης καταστάσεων με χαμηλή ρενίνη στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Λακτόζη: αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

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

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: όταν ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II χορηγηθούν ταυτόχρονα με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3 g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs), μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιρβεσαρτάνης. Όπως και με τους αναστολείς MEA, ταυτόχρονη χρήση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και NSAIDs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου ορού, ιδιαίτερος σε

ασθενείς με προϋπάρχουσα πτωχή νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίδεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, και περιοδικά μετά από αυτή.

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: το Aprovel αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3) κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης. Κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, οι ουσίες που δρουν απευθείας στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης μπορούν να προκαλέσουν νεφρική ανεπάρκεια στο έμβρυο ή στο νεογνίτιο, κρανιακή υποπλασία στο έμβρυο ακόμα και θάνατο του εμβρύου.

Σαν μέτρο προφύλαξης, η ιρβεσαρτάνη θα πρέπει κατά προτίμηση να μη χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Σε περίπτωση προγραμματισμένης κύησης, πρέπει εκ των προτέρων να γίνεται αλλαγή σε μια κατάλληλη, εναλλακτική αγωγή. Εάν διαγνωσθεί κύηση, η ιρβεσαρτάνη θα πρέπει να διακοπεί το συντομότερο δυνατόν και εάν, από απροσεξία, η θεραπεία ελαμβάνετο για μεγάλη περίοδο θα πρέπει να ελεγχθεί με ηχογραφία η κρανιακή και νεφρική λειτουργία.

Γαλουχία: το Aprovel αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3) κατά τη γαλουχία. Δεν είναι γνωστό εάν η ιρβεσαρτάνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ιρβεσαρτάνη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που γαλουχούν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Με βάση τις φαρμακοδυναμικές της ιδιότητες, η ιρβεσαρτάνη είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα αυτή. Όταν οδηγείτε οχήματα ή χειρίζεστε μηχανές, θα πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά την διάρκεια της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

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

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

Ερευνες:

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

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

Καρδιακές διαταραχές:

Όχι συχνές: ταχυκαρδία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: ζάλη, ορθοστατική ζάλη*

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Όχι συχνές: βήχας

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Συχνές: ναυτία/έμετος

Όχι συχνές: διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Συχνές: μυοσκελετικός πόνος*

Αγγειακές διαταραχές:

Συχνές: ορθοστατική υπόταση*

Όχι συχνές: έξαψη

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνές: κόπωση

Όχι συχνές: πόνος στο στήθος

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Όχι συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία

Οι ακόλουθες επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της μετά την κυκλοφορία εμπειρίας. Προέρχονται από αυθόρμητες αναφορές και επομένως δεν είναι γνωστή η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών:

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Κεφαλαλγία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:
Εμβοές

Διαταραχές του γαστρεντερικού:
Δυσγευσία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:
Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:
Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:
Αρθραλγία, μυαλγία (σε ορισμένες περιπτώσεις σχετιζόμενη με αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα), μυϊκές κράμπες

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:
Υπερκαλιαιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:
Αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:
Ηπατίτιδα, μη φυσιολογική λειτουργία του ήπατος

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης: Η ιβεσαρτάνη είναι ένας ισχυρός, δραστικός μετά την από του στόματος λήψη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-II (τύπου AT₁). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης-II στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας AT₁, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-II. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της

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

Κλινική αποτελεσματικότητα:

Υπέρταση

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

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

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

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

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

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

Μείωση της αρτηριακής πίεσης με 0,5 mg/kg (χαμηλές), 1,5 mg/kg (μέτριες) και 4,5 mg/kg (υψηλές) τιτλοποιημένες δόσεις στόχους της ιβεσαρτάνης αξιολογήθηκαν σε 318 υπερτασικά ή σε κίνδυνο (διαβητικά, με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης) παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών για μια περίοδο τριών εβδομάδων. Κατά το πέρας των τριών εβδομάδων η μέση μείωση από την έναρξη της κύριας μεταβλητής αποτελεσματικότητας, η τιμή της αρτηριακής συστολικής πίεσης σε καθιστή θέση στο κατώτατο σημείο (SeSBP) ήταν 11,7 mmHg (χαμηλή δόση), 9,3 mmHg (μέτρια δόση), 13,2 mmHg (υψηλή δόση). Δεν εμφανίσθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων αυτών.

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

Υπέρταση και διαβήτης τύπου 2 με νεφροπάθεια

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

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

Η μελέτη "Επιδράσεις της ιρβεσαρτάνης στην Μικρολευκωματουρία σε Υπερτασικούς Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2" (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus -IRMA 2) δείχνει ότι 300 mg ιρβεσαρτάνης καθυστερούν την εξέλιξη της εμφανούς πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με μικρολευκωματουρία. Η μελέτη IRMA 2, ήταν μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας, σε 590 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, μικρολευκωματουρία (30-300 mg/ημερησίως) και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού $\leq 1,5$ mg/dl στους άνδρες και $< 1,1$ mg/dl στις γυναίκες). Η μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις μακράς διάρκειας (2 έτη) του Aprovel στην εξέλιξη της κλινικής (εμφανούς) πρωτεϊνουρίας (ποσοστό έκκρισης λευκωματίνης στα ούρα, urinary albumin excretion rate (UAER) > 300 mg/ημερησίως και μία αύξηση στην UAER τουλάχιστον κατά 30% από την αρχική τιμή). Η προκαθορισμένη επιθυμητή τιμή αρτηριακής πίεσης ήταν $\leq 135/85$ mmHg. Συμπληρωματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες (εξαιρουμένων των αναστολέων ΜΕΑ, των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και των διϋδροπυριδινικών ανταγωνιστών ασβεστίου), προστέθηκαν, όπου χρειάστηκε, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση. Αν και

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ιβεσαρτάνη απορροφάται καλά. Μελέτες απολύτου βιοδιαθεσιμότητας έδωσαν τιμές περίπου 60-80%. Η σύγχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της ιβεσαρτάνης. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 96%, ενώ η δέσμευση από τα κυτταρικά συστατικά του αίματος ασήμαντη. Ο όγκος κατανομής είναι 53-93 λίτρα. Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιβεσαρτάνης με ^{14}C , το 80%-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι το συζευγμένο με τη γλυκουρονική ιβεσαρτάνη (περίπου 6%). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ιβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος P450. Το ισόένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

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

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

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

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας: σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ιβεσαρτάνης δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η ιβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

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

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσεται πάνω από 30°C.
Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά των 14 δισκίων: 1 κάρτα κυψέλης των 14 δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 28 δισκίων: 2 κάρτες κυψέλης των 14 δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 56 δισκίων: 4 κάρτες κυψέλης των 14 δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 98 δισκίων: 7 κάρτες κυψέλης των 14 δισκίων σε κυψέλες PVC/PVDC/Αλουμινίου.
Κουτιά των 56 x 1 δισκίων: 7 κάρτες κυψέλης των 8 x 1 δισκίων καθεμιά σε διάτρητες κυψέλες
δοσολογικών μονάδων PVC/PVDC/Αλουμινίου .

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά
τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
174 avenue de France
F-75013 Paris - Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Αυγούστου 1997
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Αυγούστου 2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

31.08.2007

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού
Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>