**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lucidel επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 75mg, 150mg, 300mg.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε δισκίο Lucidel 75mg, 150mg, 300mg περιέχει 75mg, 150mg, 300mg ιρβεσαρτάνης, αντίστοιχα.

Έκδοχο: Κάθε δισκίο Lucidel 75mg, 150mg, 300mg περιέχει 25 mg, 50mg,100mg μονοϋδρικής λακτόζης, αντίστοιχα.

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Eπικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά, οβάλ δισκία.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

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

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

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Η συνήθης συνιστώμενη αρχική δόση και δόση συντήρησης είναι 150mg μια φορά την ημέρα, με ή χωρίς τροφή. Το Lucidel με δόση 150mg μια φορά την ημέρα γενικά εξασφαλίζει μια καλύτερη 24ωρη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης από ότι η δόση των 75mg. Ωστόσο, έναρξη της θεραπείας με 75mg 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 150mg μια φορά την ημέρα, η δόση του Lucidel μπορεί να αυξηθεί στα 300mg ή να προστεθούν άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες. Ιδιαιτέρως, η προσθήκη ενός διουρητικού όπως η υδροχλωροθειαζίδη έχει αποδειχθεί ότι έχει αθροιστική δράση με το Lucidel (βλ. παρ. 4.5).

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

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας: δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Μια χαμηλότερη αρχική δόση (75mg) θα πρέπει να εξετάζεται για ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παρ. 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 75mg για ασθενείς μεγαλύτερους των 75 χρόνων, ρύθμιση της δοσολογίας δεν είναι συνήθως απαραίτητη για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός: η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lucidel σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονατι στην παράγραφο 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα (βλ. παρ. 6.1).

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παρ. 4.4 και 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 Lucidel.

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

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μεταμόσχευση νεφρού: όταν το Lucidel 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 Lucidel 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 μια ανάλυση που έγινε στη μελέτη με ασθενείς με προχωρημένη νεφροπάθεια. Ιδιαιτέρως, εμφανίσθηκαν λιγότερο ευνοϊκές στις γυναίκες και στους έγχρωμους εθελοντές (βλ. παρ. 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 Lucidel, ειδικά όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, εμφανής πρωτεϊνουρία που οφείλεται σε διαβητική νεφροπάθεια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Συνιστάται διαρκής έλεγχος του καλίου του ορού για ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο (βλ. παρ. 4.5).

Λίθιο: ο συνδυασμός λιθίου με Lucidel δεν συνιστάται (βλ. παρ. 4.5).

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

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

Γενικά: σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται βασικά από τη δραστικότητα 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-ΙΙ 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 (βλ. παρ. 5.1).

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

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 (βλ. παρ. 4.8, 5.1 & 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 η ιρβεσαρτάνη 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 Lucidel (βλ. παρ. 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 (βλ. παρ. 4.4).

Λίθιο: αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του λιθίου στον ορό και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Παρόμοιες δράσεις έχουν μέχρι στιγμής πολύ σπάνια αναφερθεί με την ιρβεσαρτάνη. Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται (βλ. παρ. 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 ΙΙ χορηγηθούν ταυτοχρόνως με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα [δηλ. εκλεκτικοί αναστολείς COX-2, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (> 3g/ημέρα) και μη-εκλεκτικοί NSAIDs], μπορεί να παρουσιασθεί εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης της ιρβεσαρτάνης.

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

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

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

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

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

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

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

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

Θηλασμός

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

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

Γονιμότητα

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

**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 χειρίζεσθε μηχανές, θα πρέπει να λαμβάνετε υπόψη ότι ζάλη ή εξάντληση μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ασθενών με υπέρταση, η συνολική συχνότητα εμφανίσεως ανεπιθύμητων συμβαμάτων δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων της ιρβεσαρτάνης (56,2%) και του εικονικού φαρμάκου (56,5%). Διακοπή της θεραπείας λόγω κάποιου κλινικού ή εργαστηριακού ανεπιθύμητου συμβάματος ήταν λιγότερο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν ιρβεσαρτάνη (3,3%) από ότι στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (4,5%). Η συχνότητα εμφανίσεως ανεπιθύμητων συμβαμάτων δεν συσχετίσθηκε 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΄ ότι με εικονικό φάρμακο.

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

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω, έχει ορισθεί χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥1/1000 έως < 1/100), σπάνιες (≥1/10000 έως < 1/1000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

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

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές: αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνίδωση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Μη γνωστές: υπερκαλιαιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: ζάλη, ορθοστατική ζάλη\*

Μη γνωστές: ίλιγγος, κεφαλαλγία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Μη γνωστές: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: ορθοστατική υπόταση\*

Όχι συχνές: έξαψη

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές: βήχας

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: ναυτία/έμετος

Όχι συχνές: διάρροια, δυσπεψία/αίσθημα καύσου

Μη γνωστές: δυσγευσία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: ίκτερος

Μη γνωστές: ηπατίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μη γνωστές: λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: μυοσκελετικός πόνος\*

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

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Μη γνωστές: διαταραχή νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένων περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς σε κίνδυνο (βλ. παρ. 4.4).

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: κόπωση

Όχι συχνές: πόνος στο στήθος

Έρευνες

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

Συχνές: συχνά (1,7%) παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης στο πλάσμα σε ασθενείς που χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη. Καμία από τις αυξήσεις αυτές δεν συνδέθηκε με κλινικά ανιχνεύσιμα μυοσκελετικά συμβάματα.

Στο 1,7% των υπερτασικών ασθενών με προχωρημένη διαβητική νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε ιρβεσαρτάνη, παρατηρήθηκε μείωση της αιμοσφαιρίνης\*, που δεν ήταν κλινικά σημαντική.

**Παιδιατρικός πληθυσμός**:

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

**4.9 Υπερδοσολογία**

Εμπειρία σε ενήλικες που έλαβαν δόσεις έως 900mg/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 Lucidel. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Στα προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνονται πρόκληση εμέτου ή και πλύση στομάχου. Ενεργός άνθρακας ίσως να είναι χρήσιμος για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας. Η ιρβεσαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης-ΙΙ, απλοί.

Κωδικός ATC: C09C A04.

Μηχανισμός δράσης: η ιρβεσαρτάνη είναι ένας ισχυρός, δραστικός μετά την από του στόματος λήψη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-ΙΙ (τύπου ΑΤ1). Αναμένεται να αποκλείει όλες τις δράσεις της αγγειοτασίνης-ΙΙ στις οποίες μεσολαβεί ο υποδοχέας ΑΤ1, ανεξάρτητα από την πηγή ή την οδό σύνθεσης της αγγειοτασίνης-ΙΙ. Ο εκλεκτικός ανταγωνισμός των υποδοχέων της αγγειοτασίνης-ΙΙ (ΑΤ1) οδηγεί σε αυξήσεις των επιπέδων της ρενίνης και της αγγειοτασίνης-ΙΙ στο πλάσμα και μια μείωση της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα. Τα επίπεδα του καλίου στον ορό δεν επηρεάζονται σημαντικά από την ιρβεσαρτάνη μόνο στις συνιστώμενες δόσεις. Η ιρβεσαρτάνη δεν αναστέλλει το ΜΕΑ (κινινάση-ΙΙ), ένα ένζυμο που συμμετέχει στην παραγωγή της αγγειοτασίνης-ΙΙ και επίσης διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες. Η ιρβεσαρτάνη δεν χρειάζεται μεταβολική ενεργοποίηση για τη δράση του.

Κλινική αποτελεσματικότητα:

Υπέρταση

Η ιρβεσαρτάνη 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 300mg. Δόσεις των 150-300mg μια 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 8-13/5-8mmHg (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 μια φορά την ημέρα 150mg έδωσε κατώτερες και μέσες 24 ώρες ανταποκρίσεις, ανάλογες με χορήγηση δύο φορές την ημέρα με την ίδια ολική δοσολογία.

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

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μείωση της αρτηριακής πίεσης με 0,5mg/kg (χαμηλές), 1,5mg/kg (μέτριες) και 4,5mg/kg (υψηλές) τιτλοποιημένες δόσεις στόχους της ιρβεσαρτάνης αξιολογήθηκαν σε 318 υπερτασικά ή σε κίνδυνο (διαβητικά, με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης) παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 έως 16 ετών για μια περίοδο τριών εβδομάδων. Κατά το πέρας των τριών εβδομάδων η μέση μείωση από την έναρξη της κύριας μεταβλητής αποτελεσματικότητας, η τιμή της αρτηριακής συστολικής πίεσης σε καθιστή θέση στο κατώτατο σημείο (SeSBP) ήταν 11,7mmHg (χαμηλή δόση), 9,3mmHg (μέτρια δόση), 13,2mmHg (υψηλή δόση). Δεν εμφανίσθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων αυτών. Προσαρμοσμένη μέση αλλαγή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στο κατώτατο σημείο (SeDBP) ήταν όπως ακολουθεί: 3,8mmHg (χαμηλή δόση), 3,2mmHg (μέτρια δόση), 5,6mmHg (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 2,0mmHg στην SeSBP και SeDBP σε σύγκριση με +0,1 και -0,3mmHg μεταβολές αντίστοιχα, ιδιαίτερα σε αυτούς σε όλες τις δόσεις της ιρβεσαρτάνης (βλ. παρ. 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 μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη νοσηρότητας και θνησιμότητας, που συνέκρινε την ιρβεσαρτάνη, την αμλοδιπίνη και το εικονικό φάρμακο. Σε 1.715 υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, πρωτεϊνουρία ≥ 900mg/ημερησίως και κρεατινίνη ορού που κυμαίνονταν από 1,0-3,0mg/dl, εξετάσθηκαν οι δράσεις μακράς διάρκειας (μέση διάρκεια 2,6 έτη) της ιρβεσαρτάνης στην εξέλιξη της νεφροπάθειας και στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν από 75mg μέχρι μια δόση συντήρησης 300mg ιρβεσαρτάνης, από 2,5mg μέχρι 10mg αμλοδιπίνης, ή εικονικό φάρμακο ανάλογα με την ανοχή των ασθενών. Οι ασθενείς σε όλες τις ομάδες θεραπείας έλαβαν τυπικά μεταξύ 2 και 4 αντιυπερτασικούς παράγοντες (π.χ. διουρητικά, βήτα αποκλειστές, άλφα αποκλειστές) για να επιτύχουν μια προκαθορισμένη αρτηριακή πίεση ≤ 135/85mmHg ή μια ελάττωση κατά 10mmHg στη συστολική πίεση, εάν η τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν 160mmHg. 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 αμολοδιπίνης 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 μια θετική δράση στη μείωση της ESRD και μια 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, μια 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 μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε για τις γυναίκες και μια μειωμένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου εμφανίσθηκε στους άνδρες στην ομάδα της ιρβεσαρτάνης σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα στηριζόμενο στο εικονικό φάρμακο. Μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσιάσθηκε στις γυναίκες με το δοσολογικό σχήμα με ιρβεσαρτάνη σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα με αμλοδιπίνη, ενώ η περίθαλψη στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μειώθηκε για όλο τον 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 300mg ιρβεσαρτάνης καθυστερούν την εξέλιξη της εμφανούς πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με μικρολευκωματουρία. Η μελέτη IRMA 2, ήταν μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας, σε 590 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, μικρολευκωματουρία (30-300mg/ημερησίως) και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού ≤1,5mg/dl στους άνδρες και < 1,1mg/dl στις γυναίκες). Η μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις μακράς διάρκειας (2 έτη) της ιρβεσαρτάνης στην εξέλιξη της κλινικής (εμφανούς) πρωτεϊνουρίας (ποσοστό έκκρισης λευκωματίνης στα ούρα, urinary albumin excretion rate (UAER) > 300mg/ημερησίως και μια αύξηση στην UAER τουλάχιστον κατά 30% από την αρχική τιμή). Η προκαθορισμένη επιθυμητή τιμή αρτηριακής πίεσης ήταν ≤ 135/85mmHg. Συμπληρωματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες (εξαιρουμένων των αναστολέων ΜΕΑ, των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ και των διϋδροπυριδινικών ανταγωνιστών ασβεστίου), προστέθηκαν, όπου χρειάσθηκε, για να επιτευχθεί η επιθυμητή αρτηριακή πίεση. Αν και όμοια αρτηριακή πίεση επιτεύχθηκε σε όλες τις ομάδες θεραπείας, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα των 300mg ιρβεσαρτάνης (5,2%) από ότι στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο (14,9%) ή στην ομάδα των 150mg ιρβεσαρτάνης (9,7%) πλησίασε το τελικό σημείο εμφανούς πρωτεϊνουρίας, επιδεικνύοντας μια ελάττωση κατά 70% του σχετικού κινδύνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p=0,0004), για την υψηλότερη δόση. Δεν παρατηρήθηκε μια συνοδός βελτίωση στο ποσοστό της σπειραματικής διήθησης κατά την διάρκεια των τριών πρώτων μηνών θεραπείας. Η επιβράδυνση στην εξέλιξη της κλινικής πρωτεϊνουρίας ήταν εμφανής μετά από τρεις μήνες και συνεχίσθηκε για περίοδο 2 ετών. Υποχώρηση της φυσιολογικής λευκωματουρίας (<30mg/ημερησίως) ήταν περισσότερο συχνή στην ομάδα των 300mg ιρβεσαρτάνης (34%), σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (21%).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η ιρβεσαρτάνη απορροφάται καλά. Μελέτες απολύτου βιοδιαθεσιμότητας έδωσαν τιμές περίπου 60-80%. Η σύγχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της ιρβεσαρτάνης. 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 ιρβεσαρτάνη με 14C, το 80%-85% της ραδιενέργειας που κυκλοφορεί στο πλάσμα αποδίδεται στην ιρβεσαρτάνη που δεν έχει μεταβολισθεί. Η ιρβεσαρτάνη μεταβολίζεται από το ήπαρ με γλυκουρονική σύζευξη και οξείδωση. Ο σημαντικότερος μεταβολίτης που κυκλοφορεί είναι το συζευγμένο με τη γλυκουρονική ιρβεσαρτάνη (περίπου 6%). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ιρβεσαρτάνη οξειδώνεται πρωτίστως από το ένζυμο CYP2C9 του κυτοχρώματος Ρ450. Το ισοένζυμο CYP3A4 έχει αμελητέα δράση.

Η ιρβεσαρτάνη εμφανίζει γραμμική και αναλογική με την δόση φαρμακοκινητική στο εύρος δόσεων 10-600mg. Μια λιγότερο από αναλογική αύξηση στην απορρόφηση, μετά την από του στόματος χορήγηση, με δόσεις μεγαλύτερες από τα 600mg (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 3-3,5ml/min αντίστοιχα. Η ημιπερίοδος τελικής απομάκρυνσης της ιρβεσαρτάνης είναι 11-15 ώρες. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα σε 3 ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής με μια δόση την ημέρα. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μια φορά την ημέρα, παρατηρείται περιορισμένη συσσώρευση της ιρβεσαρτάνης στο αίμα (< 20%). Σε μια μελέτη, ελαφρώς υψηλότερες συγκεντρώσεις ιρβεσαρτάνης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα σε υπερτασικές γυναίκες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ημίσεια ζωή και στην συσσώρευση της ιρβεσαρτάνης. Δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της δοσολογίας σε γυναίκες ασθενείς. Οι τιμές AUC και Cmax για την ιρβεσαρτάνη ήταν ελαφρώς μεγαλύτερες στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) από εκείνες των νέων ασθενών (18-40 ετών). Ωστόσο, η τελική ημίσεια ζωή δεν επηρεάσθηκε σημαντικά. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς.

Η ιρβεσαρτάνη και οι μεταβολίτες του απομακρύνονται τόσο δια της χοληφόρου όσο και δια της νεφρικής οδού. Μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση ιρβεσαρτάνης με 14C, 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 ιρβεσαρτάνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ιρβεσαρτάνης αξιολογήθηκε σε 23 υπερτασικά παιδιά μετά από χορήγηση εφάπαξ ή πολλαπλών ημερήσιων δόσεων ιρβεσαρτάνης (2mg/kg) μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση 150mg 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 Cmax, η AUC και η ταχύτητα κάθαρσης ήταν συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν 150mg ιρβεσαρτάνης ημερησίως. Μια περιορισμένη συσσώρευση ιρβεσαρτάνης (18%) στο πλάσμα παρατηρήθηκε μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία μια φορά την ημέρα.

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

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

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

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

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

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

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate, hypromellose, polyvinyl alcohol, macrogol/polyethylene glycol, titanium dioxide (E171), talc.

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25οC.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά των 28 δισκίων (4 blister των 7 δισκίων).

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την απόρριψη**

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις.

**7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΕLPEN AE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λεωφ. Μαραθώνος 95, 190 09 Πικέρμι Αττικής.

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**