

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CONVERIUM 75 mg comprimate  
CONVERIUM 150 mg comprimate  
CONVERIUM 300 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

CONVERIUM 75 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține irbesartan 75 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 15,5 mg.

CONVERIUM 150 mg comprimate: fiecare comprimat conține irbesartan 150 mg  
Fiecare comprimat conține irbesartan 150 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 31,00 mg.

CONVERIUM 300 mg comprimate: fiecare comprimat conține irbesartan 300 mg  
Fiecare comprimat conține irbesartan 300 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 62,00 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimatele de CONVERIUM 75 mg sunt rotunde, plate, de culoare albă sau aproape albă, având un diametru de 8 mm.

Comprimatele de CONVERIUM 150 mg sunt rotunde, plate, de culoare albă sau aproape albă, având un diametru de 10.5 mm

Comprimatele de CONVERIUM 300 mg sunt rotunde, plate, de culoare albă sau aproape albă, având un diametru de 12.7 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Tratamentul afectării renale la pacienții cu hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2, în cadrul unei scheme medicamentoase antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Doza uzuală inițială și de întreținere recomandată este de 150 mg irbesartan, administrată o dată pe zi, cu sau fără alimente.

În general, CONVERIUM în doză de 150 mg irbesartan o dată pe zi asigură un control mai bun al tensiunii arteriale în intervalul de 24 ore, comparativ cu doza de 75 mg irbesartan. Cu toate acestea, se poate lua în considerare inițierea tratamentului cu 75 mg irbesartan pe zi, în special la pacienții hemodializați și la pacienții cu vârsta peste 75 ani.

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

La pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul trebuie inițiat cu doza de 150 mg irbesartan administrată o dată pe zi, care se crește până la 300 mg irbesartan o dată pe zi, aceasta fiind doza de întreținere cea mai adecvată pentru tratamentul afectării renale. Beneficiul la nivel renal pentru Converium la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2 s-a demonstrat pe baza unor studii în care irbesartanul s-a asociat tratamentului cu alte medicamente antihipertensive, după cum a fost necesar, pentru a atinge tensiunea arterială țintă (vezi pct. 5.1).

### Insuficiență renală:

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

### Insuficiență hepatică:

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

### Vârstnici:

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

### Copii și adolescenți:

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

### Mod de administrare

Pentru administrare orală

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 Trimestrele II și III de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Administrarea concomitentă a Converium cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata filtrării glomerulare (RFG) < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA): există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi

pct. 4.5 și 5.1). Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sarcina: Antagoniștii ai receptorilor pentru angiotensină II (ARA II), nu trebuie inițiați în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu ARA II este considerată esențială, pacientele care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive

alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este constată prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat, și dacă este cazul trebuie începută terapie alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

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

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

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

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

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

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

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

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

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

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina:

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

Confirmarea epidemiologică în ceea ce privește riscul de teratogenicitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu a fost convingătoare; totuși, nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu Antagoniști ai Receptorilor pentru Angiotensină II (ARA II), un risc similar poate să existe pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu un Antagonist al Receptorilor pentru Angiotensină II (ARA II) este considerată esențială, pacientele care planifică să rămână gravide trebuie să li se prescrie medicamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru folosirea în sarcină. Atunci când este cunoscută prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie întrerupt imediat, și dacă este cazul trebuie începută terapie alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, osificarea întârziată a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3). Dacă s-a produs expunerea la ARA II din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului. Copiii ai căror mame au luat ARA II trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### Alăptarea:

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

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

### Fertilitatea

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

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ținând cont de proprietățile sale farmacodinamice, este puțin probabil ca irbesartanul să afecteze această capacitate. În cazul conducerii de vehicule sau folosirii de utilaje, trebuie să se ia în considerare că în timpul tratamentului pot apărea vertij sau oboseală.

## 4.8 Reacții adverse

În studiile clinice controlate cu placebo, la pacienți cu hipertensiune arterială, incidența totală a evenimentelor adverse nu a prezentat diferențe între grupul tratat cu irbesartan (56,2%) și grupul la care s-a administrat placebo (56,5%). Întreruperile tratamentului din cauza oricărui eveniment advers, clinic sau paraclinic, au fost mai puțin frecvente la pacienții tratați cu irbesartan (3,3%) decât la cei la care s-a administrat placebo (4,5%). Incidența evenimentelor adverse nu a fost dependentă de doză (în intervalul dozelor recomandate), de sex, vârstă, rasă sau de durata tratamentului. La pacienții hipertensivi diabetici cu microalbuminurie și funcție renală normală, s-au raportat amețeli ortostatice și hipotensiune arterială ortostatică la 0,5% dintre pacienți (adică mai puțin frecvent), dar mai mult decât la placebo.

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

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

*Tulburări ale sistemului nervos:*

Frecvente: amețeli, amețeli ortostatice\*

*Tulburări cardiace:*

Mai puțin frecvente: tahicardie

*Tulburări vasculare:*

Frecvente: hipotensiune ortostatică\*

Mai puțin frecvente: hiperemie facială

*Tulburări hepatobiliare:*

Mai puțin frecvente: icter

*Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:*

Mai puțin frecvente: tuse

*Tulburări gastro-intestinale:*

Frecvente: greață/vărsături

Mai puțin frecvente: diaree, dispepsie/pirozis

*Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:*

Frecvente: dureri musculo-scheletice\*

*Tulburări ale aparatului genital și sânului:*

Mai puțin frecvente: disfuncție sexuală

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:*

Frecvente: oboseală

Mai puțin frecvente: durere toracică

*Investigații diagnostice:*

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

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

**În plus, după punerea pe piață a irbesartanului, s-au raportat următoarele reacții adverse; acestea au reieșit din rapoartele spontane și, ca urmare frecvența acestor reacții adverse nu este cunoscută:**

*Tulburări ale sistemului nervos:*

Cefalee

*Tulburări acustice și vestibulare:*

Acufene

*Tulburări gastro-intestinale:*

Disgeuzie

*Tulburări renale și ale căilor urinare:*

Alterarea funcției renale, inclusiv cazuri izolate de insuficiență renală acută, la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:*

Vasculită leucocitoclastică

*Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:*

Artralgi, mialgii (în unele cazuri asociate cu creșterea concentrațiilor plasmaticice de creatin-kinază), crampe musculare

*Tulburări metabolice și de nutriție:*

Hiperkaliemie

*Tulburări ale sistemului imunitar:*

Reacții de hipersensibilitate cum sunt edem angioneurotic, erupții cutanate, urticarie

*Tulburări hepatobiliare:*

Hepatită, modificări ale funcției hepatice

**Copii și adolescenți:** într-un studiu randomizat care a inclus 318 copii și adolescenți cu hipertensiune arterială cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, s-au observat următoarele evenimente adverse în săptămâna a 3-a a fazei dublu-orb: cefalee (7,9%), hipotensiune arterială (2,2%), amețeli (1,9%), tuse (0,9%). În săptămâna 26 a fazei deschise a acestui studiu, cele mai frecvente modificări ale testelor de laborator observate au fost creșterea creatininei (6,5%) și valori crescute ale CK la 2% dintre copii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **.9 Supradozaj**

În urma expunerii adulților la doze de până la 900 mg irbesartan/zi, timp de 8 săptămâni, nu s-a evidențiat toxicitate. În caz de supradozaj, manifestările cele mai probabile sunt hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, poate să apară și bradicardia.

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu CONVERIUM. Pacientul trebuie atent supravegheat iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau efectuarea lavajului gastric. Pentru tratamentul supradozajului se poate utiliza cărbune activat.

Irbesartanul nu este hemodializabil.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști pentru angiotensină II, codul ATC: C09CA04.

#### Mecanism de acțiune:

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

#### Eficacitate clinică:

##### Hipertensiune arterială

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

Reducerea maximă a tensiunii arteriale se obține la 3-6 ore după administrare și efectul antihipertensiv se menține timp de cel puțin 24 ore. După 24 ore, la dozele recomandate, scăderea tensiunii arteriale este încă de 60-70% din scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice și sistolice. O doză zilnică de 150 mg irbesartan, administrată în priză unică, produce efecte similare asupra tensiunii arteriale după 24 ore de la administrare (înaintea dozei următoare) și asupra tensiunii arteriale medii pe 24 ore similare cu cele produse de administrarea aceleiași doze zilnice totale, fracționate în două prize. Efectul antihipertensiv al CONVERIUM se manifestă în 1-2 săptămâni, efectul maxim fiind observat la 4-5 săptămâni de la inițierea tratamentului. Efectele antihipertensive se mențin în timpul tratamentului de lungă durată. După întreruperea tratamentului, tensiunea arterială revine treptat la valorile inițiale. Întreruperea tratamentului nu declanșează hipertensiune arterială de rebound.

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

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

##### Copii și adolescenți

Scăderea tensiunii arteriale cu 0,5 mg/kg (scăzut), 1,5 mg/kg (mediu) și 4,5 mg/kg (ridicat) a fost evaluată prin dozarea controlată a irbesartanului pe o perioadă de 3 săptămâni la 318 pacienți hipertensivi sau la cei cu risc (diabet, antecedente familiale de hipertensiune), copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani. La sfârșitul celor trei săptămâni, scăderea principală față de valoarea inițială în variabila de eficacitate principală, prin stabilizarea tensiunii arteriale sistolice (SeSBP) a fost de 11,7 mm Hg (doze scăzute), 9,3 mm Hg (doze medii), 13,2 mm Hg (doze ridicate). Nu au apărut diferențe semnificative între aceste doze. Modificarea principală a tensiunii arteriale diastolice minime



stabilizate (SeDBP) a fost următoarea: 3,8 mm Hg (doze scăzute), 3,2 mm Hg (doze medii), 5,6 mm Hg (doze crescute). După încă o perioadă de două săptămâni, în care pacienții au fost randomizați din nou fie cu substanță activă fie cu placebo, pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat o creștere de 2,4 și 2,0 mm Hg a SeSBP și SeDBP comparativ cu +0,1 și respectiv -0,3 mm Hg comparativ cu pacienții tratați cu toate dozele de irbesartan (vezi pct. 4.2).

#### Hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2 cu afecțiune renală:

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

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

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

70% comparativ cu placebo ( $p = 0,0004$ ) pentru doza mai mare. Pe parcursul primelor trei luni de tratament nu s-a observat o ameliorare concomitentă a ratei filtrării glomerulare (RFG). Încetinirea progresiei către proteinurie cu semnificație clinică a fost evidentă încă din primele trei luni de tratament și a continuat pe parcursul perioadei de 2 ani. Revenirea la albuminurie normală ( $< 30$  mg/zi) a fost mai frecventă în grupul CONVERIUM 300 mg (34%) comparativ cu grupul placebo (21%).

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

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

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

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

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Irbesartanul este bine absorbit după administrarea orală: studiile de biodisponibilitate absolută au determinat valori de aproximativ 60-80%. Administrarea concomitentă cu alimentele nu influențează semnificativ biodisponibilitatea irbesartanului. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 96%, cu o legare neglijabilă de componentele celulare sanguine. Volumul aparent de distribuție este de 53-93 l. După administrarea orală sau intravenoasă de irbesartan marcat cu  $^{14}C$ , 80-85% din radioactivitatea plasmei circulante poate fi atribuită irbesartanului nemodificat. Irbesartanul este metabolizat hepatic prin glucurono-conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este glucuronatul de irbesartan (aproximativ 6%). Studiile *in vitro* au evidențiat că irbesartanul este oxidat în principal de izoenzima CYP2C9 a citocromului P450, izoenzima CYP3A4 având un efect neglijabil.

Irbesartanul prezintă o farmacocinetică lineară proporțională cu doza, la doze cuprinse între 10 mg până la 600 mg. S-a observat că, la doze mai mari de 600 mg irbesartan (dublul dozei maxime recomandate), absorbția orală nu mai crește proporțional cu doza; mecanismul acestui fenomen nu este cunoscut. Concentrațiile plasmatică maxime se ating la 1,5-2 ore după administrarea orală. Clearanceul total și cel renal este de 157-176, respectiv 3-3,5 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al irbesartanului este de 11-15 ore. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se ating în primele 3 zile după inițierea unui tratament cu administrare în priză unică zilnică. Se observă o

acumulare limitată a irbesartanului în plasmă (< 20%) după administrări repetate de doze unice zilnice. Într-un studiu, la femeile hipertensive, s-au observat concentrații plasmatică de irbesartan puțin mai mari. Cu toate acestea, nu au fost diferențe în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică și acumularea irbesartanului. Nu este necesară ajustarea dozelor la femei. Valorile ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) și ale concentrației plasmatică maxime (C<sub>max</sub>) pentru irbesartan au fost puțin mai mari la pacienții vârstnici (≥ 65 ani) comparativ cu subiecții tineri (18-40 de ani). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire prin eliminare nu a fost modificat semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici.

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

#### Copii și adolescenți

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

Insuficiență renală: parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau la cei hemodializați. Irbesartanul nu se elimină prin hemodializă.

Insuficiență hepatică: parametrii farmacocinetici ai irbesartanului nu sunt modificați semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară-moderată.

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

Irbesartanul nu a demonstrat mutagenitate, clastogenitate sau carcinogenitate.

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

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

provocat toxicitate maternă semnificativă, inclusiv mortalitate. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină 101  
Croscarmeloză sodică  
Lactoză monohidrat  
Stearat de magneziu  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Amidon pregelatinizat  
Poloxamer 188

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25<sup>0</sup>C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din PVC/PVDC și folie din Al a 7 comprimate.  
Cutie cu 4 blistere din PVC/PVDC și folie din Al a 7 comprimate.  
Cutie cu 3 blistere din PVC/PVDC și folie din Al a 10 comprimate.  
Cutie cu 6 blistere din PVC/PVDC și folie din Al a 10 comprimate.  
Cutie cu 10 blistere din PVC/PVDC și folie din Al a 10 comprimate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medochemie Romania S.R.L.,  
str. prof. Dr. Ioan Cantacuzino, nr. 5  
Bucuresti,  
România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10596/2018/01-05  
10597/2018/01-05  
10598/2018/01-05

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Februarie 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2018

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .