DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 75 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 75 mg irbesartana.

Pomožna snov z znanim učinkom: 15,37 mg laktoze monohidrata na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tablete.

Bele do belkaste barve, bikonveksne in ovalne oblike z oznako srca na eni strani in vtisnjeno številko 2771 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aprovel je indicirano pri odraslih za zdravljenje esencialne hipertenzije.

Prav tako je indicirano za zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2 kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Aprovel enkrat na dan boljši 24 urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg. Vendar pa je treba pretehtati možnost uvajanja zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in starejših od 75 let.

Pri bolnikih, kjer enkratni dnevni odmerek 150 mg zdravila Aprovel ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid pokazal sinergistični učinek z zdravilom Aprovel (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 moramo zdravljenje začeti z enkratnim dnevnim odmerkom 150 mg irbesartana in ga postopno povečevati do 300 mg enkrat dnevno, kar je priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

Koristi zdravljenja z zdravilom Aprovel za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 so pokazale študije, kjer so irbesartan uporabljali dodatno z drugimi antihipertenzivi, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavja 4.3, 4.4,.4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

*Ledvična okvara*

Bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi se mora pretehtati možnost uporabe nižjega začetnega odmerka (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

*Jetrna okvara*

Bolnikom z lažjo do srednje težko jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

*Starejši bolniki*

Čeprav je treba pretehtati možnost uporabe začetnega odmerka 75 mg pri bolnikih starejših od 75 let, običajno pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno.

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Aprovel pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2 vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Aprovel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m2) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen:pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen krvi in/ali pomanjkanje natrija zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejevanja vnosa soli s hrano, driske ali bruhanja, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti po prvem odmerku. Ta stanja se mora korigirati, preden se uporabi zdravilo Aprovel.

Renovaskularna hipertenzija:pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije ene same delujoče ledvice, je pri uporabi zdravil z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Čeprav to za zdravilo Aprovel ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic:pri dajanju zdravila Aprovel bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Aprovel pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 in ledvično boleznijo:analiza rezultatov študije z bolniki z napredovalo ledvično boleznijo kaže, da učinki irbesartana tako na ledvične kot srčnožilne dogodke niso enotni znotraj podskupin. In sicer, so bili videti manj ugodni pri ženskah in pri ne-belcih. (glejte poglavje 5.1).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hiperkaliemija:kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Aprovel pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti ledvične okvare, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali odpovedi srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča stalno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Hipoglikemija: Zdravilo Aprovel lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Litij:sočasna uporaba zdravila Aprovel in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija:pri bolnikih, ki imajo aortne ali mitralne stenoze ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, je tako kot pri drugih vazodilatatorjih, potrebna posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem:bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo preko inhibicije sistema renin-angiotenzin, zato uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva.

Splošno:pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali primarnimi ledvičnimi boleznimi, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z zaviralci

angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic (glejte poglavje 4.5). Kot pri vseh antihipertenzivih, ima lahko izrazito zmanjšanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali kap.

Kot so že opazili pri zaviralcih ACE, so irbesartan in drugi antagonisti angiotenzina izrazito manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh kot pri drugih ne-temnopoltih, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost: zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pediatrična populacija: Irbesartan so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, vendar trenutni podatki ne zadoščajo za podporo podaljšane uporabe pri otrocih, dokler ne bo na voljo dodatnih podatkov (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

Pomožne snovi:

Zdravilo Aprovel 75 mg tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Aprovel 75 mg tablete vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija”.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in drugi antihipertenzivi:drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek irbesartana; vendar pa so zdravilo Aprovel varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Aprovel (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE: podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem:na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), zviša kalij v serumu in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Litij:pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročajo o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije litija in o toksičnosti. O podobnih učinkih do sedaj poročajo pri irbesartanu zelo redko. Zato se takšne kombinacije ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija nedvoumno potrebna, se priporoča skrbno nadzorovanje serumske ravni litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila:kadar sočasno jemljemo antagoniste angiotenzina II in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (npr. selektivne COX-2 zaviralce, acetilsalicilno kislino (> 3 g dnevno) in neselektivne NSAID) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je predvsem pri starejših bolnikih treba uporabljati previdno. Bolniki morajo zaužiti primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal Cmax repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ne vpliva na farmakokinetiko irbesartana. Presnova ibersartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Aprovel med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Aprovel med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri upravljanju z vozili ali stroji se mora upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V s placebom kontroliranih preskušanjih z bolniki s hipertenzijo, se celotna pogostost neželenih dogodkov med skupinama z irbesartanom (56,2%) in placebom (56,5%) ni razlikovala. Prekinitev zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila pri bolnikih z irbesartanom manj pogosta (3,3%) kot pri bolnikih s placebom (4,5%). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), s spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, so poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji pri 0,5% bolnikov (to je občasno), kar je več kot pri placebu.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preskušanjih, v katerih je sodelovalo 1.965 bolnikov z visokim krvnim tlakom, ki so prejemali irbesartan. Učinki označeni z zvezdico (\*) se nanašajo na neželene učinke o katerih so dodatno poročali pri > 2% diabetičnih bolnikov z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo in večjim deležem kot pri placebu.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti (≥1/10); pogosti (≥1/100 do <1/10); občasni (≥1/1.000 do <1/100); redki (≥1/10.000 do <1/1.000); zelo redki (<1/10.000). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Prav tako so navedeni dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet. Ti neželeni učinki izhajajo iz spontanih poročil.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana: anemija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Neznana: preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica, anafilaktične reakcije, anafilaktični šok

Presnovne in prehranske motnje

Neznana: hiperkaliemija, hipoglikemija

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, ortostatska omotica\*

Neznana: vrtoglavica, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana: tinitus

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni

Pogosti: ortostatska hipotenzija\*

Občasni: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost/bruhanje

Občasni: driska, dispepsija/zgaga

Neznana: paragevzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: zlatenica

Neznana: hepatitis, motnje v delovanju jeter

Bolezni kože in podkožja

Neznana: levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina\*

Neznana: artralgija, mialgija (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Bolezni sečil

Neznana: motnje v delovanju ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: motnje spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost

Občasni: bolečine v prsih

Preiskave

Zelo pogosti: Hiperkaliemija\* se je pogosteje pojavljala pri diabetičnih bolnikih zdravljenih z irbesartanom kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalno ledvično funkcijo, se je hiperkaliemija (≥ 5,5 mEq/l) pojavila pri 29,4% bolnikov, ki so prejemali 300 mg irbesartana, in pri 22% bolnikov v skupini s placebom. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo, se je hiperkaliemija (≥ 5,5 mEq/l) pojavila pri 46,3% bolnikov, ki so dobivali irbesartan, in pri 26,3% bolnikov v placebo skupini.

Pogosti: pri bolnikih zdravljenih z irbesartanom so pogosto (1,7%) opazili pomembno povečanje plazemske kreatinin kinaze. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišičnoskeletnimi pojavi.

Pri 1,7% bolnikov z visokim krvnim tlakom z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili znižanje hemoglobina\*, ki ni bilo klinično pomembno.

Pediatrična populacija

Med randomiziranim preskušanjem pri 318 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so se med 3-tedensko dvojno slepo fazo pojavili naslednji neželeni učinki: glavobol (7,9%), hipotenzija (2,2%), omotica (1,9%), kašelj (0,9%). Med 26-tedenskim odprtim obdobjem tega preskušanja so bila najpogostejša laboratorijska odstopanja zvišanje kreatinina (6,5%) in zvišanje vrednosti kreatinin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so bili 8 tednov izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan, niso odkrile toksičnosti. Kot manifestacijo prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerka se lahko pojavi tudi bradikarija. Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Aprovel niso na voljo. Bolnika se mora skrbno nadzorovati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporočeni ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila

oznaka ATC: C09CA04.

Mehanizem delovanja

Irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT1). Pričakovani učinek je blokada vseh učinkov angiotenzina II, ki se prenašajo preko receptorja AT1, ne glede na izvor ali sintezno pot angiotenzina-II. Selektivni antagonistični učinek na receptorje angiotenzina II (AT1) povzroči povečanje plazemske ravni renina in angiotenzina II, in zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Na serumsko raven kalija sam irbesartan v priporočenih odmerkih ne vpliva značilno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neučinkovite metabolite. Za svojo učinkovitost irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost

*Hipertenzija*

Irbesartan znižuje krvni tlak z minimalno spremembo srčnega utripa. Zmanjšanje krvnega tlaka je odvisno od odmerka pri enkratnih dnevnih odmerkih in s tendenco doseganja platoja pri odmerkih večjih od 300 mg. Enkratni dnevni odmerki 150‑300 mg v povprečju vseskozi (npr. 24 ur po odmerku) znižajo krvni tlak v ležečem ali sedečem položaju za 8‑13/5‑8 mmHg (sistolični/diastolični) več, kot se zniža s placebom.

Največje znižanje krvnega tlaka je doseženo v 3‑6 urah po jemanju zdravila. Antihipertenzivni učinek traja najmanj 24 ur. Po 24 urah je bilo zmanjšanje krvnega tlaka 60‑70% ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva na priporočeni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila Aprovel na znižanje krvnega tlaka je viden po 1‑2 tednih, največji učinek pa nastopi 4‑6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinek se vzdržuje z dolgotrajno terapijo. Po ukinitvi terapije se krvni tlak postopno vrne na začetno vrednost. Ponovnega padca zvečanega krvnega tlaka niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, ki niso zadostno kontrolirani s samim irbesartanom, se z dodatno uvedbo nizkega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno, poleg enkrat dnevnega odmerka irbesartana, doseže nadaljnje s placebom-uravnano znižanje krvnega tlaka v celoti za 7‑10/3‑6 mmHg (sistolični/diastolični).

Spol in starost ne vplivata na učinkovitost zdravila Aprovel. Podobno kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki z visokim krvnim tlakom izrazito slabše odzivajo na monoterapijo z irbesartanom. Kadar se irbesartan uporablja sočasno z nizkim odmerkom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), se antihipertenzivni odziv temnopoltih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa odzivu belcev.

Na serumsko sečno kislino ali z urinom izločeno sečno kislino nima klinično pomembnega učinka.

*Pediatrična populacija*

Znižanje krvnega tlaka s ciljnimi titracijskimi odmerki irbesartana 0,5 mg/kg (nizki odmerek), 1,5 mg/kg (srednji odmerek) in 4,5 mg/kg (visoki odmerek) so v 3-tedenskem obdobju ocenili pri 318 ogroženih (diabetes, družinska anamneza hipertenzije) otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let. Po koncu 3‑tedenskega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti, najnižji sistolični krvni tlak sede (SeSBP – seated systolic blood pressure), v primerjavi z izhodiščem znižala za povprečno 11,7 mmHg (nizki odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek) oz. 13,2 mmHg (visoki odmerek). Razlike med temi odmerki niso bile značilne. Korigirana povprečna sprememba najnižjega diastoličnega krvnega tlaka sede (SeDBP – seated diastolic blood pressure) je bila 3,8 mmHg (nizki odmerek), 3,2 mmHg (srednji odmerek) oz. 5,6 mmHg (visoki odmerek). V naslednjih dveh tednih so bolnike ponovno randomizirali bodisi na zdravilno učinkovino bodisi na placebo; tistim, ki so dobivali placebo, se je SeSBP zvišal za 2,4 mmHg in SeDBP za 2,0 mmHg, medtem ko se je bolnikom na vseh odmerkih irbesartana SeSBP spremenil za +0,1 mmHg in SeDBP za –0,3 mmHg (glejte poglavje 4.2).

*Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo*

Preskušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji –“Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT) kaže, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvične bolezni. IDNT je bilo dvojno slepo, kontrolirano preskušanje vpliva zdravila Aprovel na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥900 mg/dan in serumskim kreatininom 1,0‑3,0 mg/dl, so raziskovali dolgotrajne učinke zdravila Aprovel (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Aprovel od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placeba, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno prejemali 2 do 4 antihipertenzive (diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa), da so dosegli ciljni krvni tlak, ki je bil ≤135/85 mmHg, ali znižanje krvnega tlaka za najmanj 10 mmHg, če je bil začetni krvni tlak >160 mmHg. V placebo skupini je doseglo ciljni krvni tlak 60% bolnikov, v skupini z irbesartanom 76% in v skupini z amlodipinom 78%. Irbesartan je pomembno znižal tveganje za primarno povezan izid podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvične bolezni (ESRD) in celokupne smrtnosti. Približno 33% bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo primarno povezan ledvični izid v primerjavi s 39% pri placebu in 41% v skupini z amlodipinom [20% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom (p = 0,024) in 23% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z amlodipinom (p = 0,006)]. Pri podrobnem proučevanju posameznih komponent primarnega izida, niso opazili učinka na celokupno smrtnost, pač pa pozitivno tendenco pri zniževanju ESRD in pomembno zmanjšanje podvojitve serumskega kreatinina.

Učinke zdravljenja so proučevali pri podskupinah, sestavljenih glede na spol, raso, starost, trajanje sladkorne bolezni, začetno vrednost krvnega tlaka, serumski kreatinin in hitrost izločanja albuminov. V podskupinah z ženskami in temnopoltimi, ki so predstavljale 32% oziroma 26% celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav je meje zaupanja ne izključujejo. V sekundarnem izidu fatalnih in nefatalnih srčnožilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost nefatalnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostost nefatalnih MI pri moških v skupini z irbesartanom, v primerjavi s placebo skupino. Pri ženskah v skupini z irbesartanom so opazili v primerjavi z ženskami v skupini z amlodipinom povečano pogostost nefatalnih MI in kapi, medtem ko se je v celotni populaciji zmanjšalo število hospitalizacij zaradi odpovedi srca. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Preskušanje delovanja irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom melitusom tipa 2 (IRMA 2), je pokazalo, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo, 300 mg irbesartana odloži napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava smrtnosti pri 590 bolnikih z diabetesom tipa 2, mikroalbuminurijo (30‑300 mg/dan) in normalno ledvično funkcijo (serumski kreatinin pri moških ≤1,5 mg/dl, pri ženskah <1,1 mg/dl). V raziskavi so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) zdravila Aprovel na napredovanje v klinično proteinurijo (hitrost izločanja albuminov z urinom -“urinary albumin excretion rate”-UAER >300 mg/dan in povečanje UAER-a najmanj za 30% začetne vrednosti). Ciljni krvni tlak je bil ≤135/85 mmHg. Po potrebi, so za doseganje načrtovanega krvnega tlaka uporabljali dodatne antihipertenzive (brez zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev za angiotenzin II in dihidropiridinskih zaviralcev kalcija). Medtem ko so dosegli v vseh skupinah podoben krvni tlak, je manj oseb v skupini z irbesartanom 300 mg (5,2%) doseglo izid izražene proteinurije, kot v placebo skupini (14,9%) ali v skupini z irbesartanom 150 mg (9,7%) in s tem pokazalo 70% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom (p = 0,0004) pri višjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Upočasnitev napredovanja v klinično proteinurijo je bila vidna že v prvih treh mesecih in se je nadaljevala preko dveletnega obdobja. V skupini s 300 mg zdravila Aprovel je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

*Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: študije absolutne biološke razpoložljivosti so dale vrednosti približno 60‑80%. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko razpoložljivost irbesartana.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53‑93 litrov.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi 14C irbesartana, prispeva 80‑85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronidom in z oksidacijo. Glavni metabolit v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z citokrom P450 encimom CYP2C9; izoencim CYP3A4ima zanemarljiv učinek.

Linearnost/nelinearnost

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov 10 do 600 mg. Pri odmerkih večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili nesorazmerno manjše povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije so dosežene 1,5‑2 uri po peroralni uporabi. Celokupni telesni in ledvični očistek je 157‑176 oziroma 3‑3,5 ml/min. Končni razpolovni eliminacijski čas irbesartana je 11‑15 ur. Ravnotežne koncentracije v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku enkrat-dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (<20%) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkrat-dnevnega odmerjanja. V študiji so opazili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri bolnicah z visokim krvnim tlakom. Vendar pa ni bilo nobene razlike v razpolovnem času in kopičenju irbesartana. Prilagajanje odmerka za bolnice ni potrebno. Vrednosti AUC in Cmax irbesartana so bile pri starejših osebah (≥65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18‑40 let). Vendar pa ni bilo pomembnih sprememb končnega razpolovnega časa. Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Izločanje

Irbesartan in njegovi metaboliti se izločajo tako z žolčem kot preko ledvic. Po peroralnem ali i.v. dajanju 14C irbesartana, se približno 20% radioaktivnosti izloči z urinom in preostanek z blatom. Manj kot 2% odmerka irbesartana se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko irbesartana so ocenili pri 23 hipertenzivnih otrocih po uporabi posamičnega in večkratnih dnevnih odmerkov irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg štiri tedne. Od teh 23 otrok je bilo pri 21-ih farmakokinetiko možno primerjati s farmakokinetiko pri odraslih (dvanajst otrok starejših od 12 let, devet otrok starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bili Cmax, AUC in očistek primerljivi tistim pri odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana (18%) v plazmi.

Ledvična okvara

Farmakokinetični parametri irbesartana pri bolnikih z ledvično okvaro ali tistih na hemodializi, niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z lažjo do srednjo cirozo, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni.

Raziskave z bolniki s hudo jetrno okvaro niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti so visoki odmerki irbesartana (≥250 mg/kg/dan pri podganah in ≥100 mg/kg/dan pri makako opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo visoki odmerki irbesartana (≥500 mg/kg/dan) so pri podganah in makako opicah sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so sekundarne hipotenzivnim učinkom zdravila, ki vodi do zmanjšanega pretoka v ledvicah. Poleg tega je irbesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah pri ≥90 mg/kg/dan, pri makako opicah pri ≥10 mg/kg/dan). Za vse te spremembe se domneva, da so posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Za terapevtske odmerke pri človeku kaže, da je hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih telesc, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča v mleko doječih podgan.

Poskusi na živalih z irbesartanom kažejo pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, razširjen sečevod ali podkožne edeme), ki izginejo po rojstvu. Pri zajčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, pomembno toksičnih za samico, vključno s smrtjo. Pri podganah ali zajcih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza

premreženi natrijev karmelozat

laktoza monohidrat

magnezijev stearat

koloidni hidratirani silicijev dioksid

predgelirani koruzni škrob

poloksamer 188

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 tabletami v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 28 tabletami v pretisnih omotih izPVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 tabletami v pretisnih omotih izPVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 98 tabletami v pretisnih omotih izPVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 x 1 tableto v perforiranih pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. avgust 1997  
Datum zadnjega podaljšanja: 27. avgust 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 150 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 150 mg irbesartana.

Pomožna snov z znanim učinkom: 30,75 mg laktoze monohidrata na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tablete.

Bele do belkaste barve, bikonveksne in ovalne oblike z oznako srca na eni strani in vtisnjeno številko 2772 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aprovel je indicirano pri odraslih za zdravljenje esencialne hipertenzije.

Prav tako je indicirano za zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2 kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Aprovel enkrat na dan boljši 24 urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg. Vendar pa je treba pretehtati možnost uvajanja zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in starejših od 75 let.

Pri bolnikih, kjer enkratni dnevni odmerek 150 mg zdravila Aprovel ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid pokazal sinergistični učinek z zdravilom Aprovel (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 moramo zdravljenje začeti z enkratnim dnevnim odmerkom 150 mg irbesartana in ga postopno povečevati do 300 mg enkrat dnevno, kar je priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

Koristi zdravljenja z zdravilom Aprovel za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 so pokazale študije, kjer so irbesartan uporabljali dodatno z drugimi antihipertenzivi, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavja 4.3, 4.4,.4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

*Ledvična okvara*

Bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi se mora pretehtati možnost uporabe nižjega začetnega odmerka (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

*Jetrna okvara*

Bolnikom z lažjo do srednje težko jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

*Starejši bolniki*

Čeprav je treba pretehtati možnost uporabe začetnega odmerka 75 mg pri bolnikih starejših od 75 let, običajno pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno.

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Aprovel pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2 vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Aprovel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m2) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen:pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen krvi in/ali pomanjkanje natrija zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejevanja vnosa soli s hrano, driske ali bruhanja, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti po prvem odmerku. Ta stanja se mora korigirati, preden se uporabi zdravilo Aprovel.

Renovaskularna hipertenzija:pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije ene same delujoče ledvice, je pri uporabi zdravil z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Čeprav to za zdravilo Aprovel ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic:pri dajanju zdravila Aprovel bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Aprovel pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 in ledvično boleznijo:analiza rezultatov študije z bolniki z napredovalo ledvično boleznijo kaže, da učinki irbesartana tako na ledvične kot srčnožilne dogodke niso enotni znotraj podskupin. In sicer, so bili videti manj ugodni pri ženskah in pri ne-belcih. (glejte poglavje 5.1).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hiperkaliemija:kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Aprovel pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti ledvične okvare, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali odpovedi srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča stalno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Hipoglikemija: Zdravilo Aprovel lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Litij:sočasna uporaba zdravila Aprovel in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija:pri bolnikih, ki imajo aortne ali mitralne stenoze ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, je tako kot pri drugih vazodilatatorjih, potrebna posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem:bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo preko inhibicije sistema renin-angiotenzin, zato uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva.

Splošno:pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali primarnimi ledvičnimi boleznimi, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z zaviralci

angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic (glejte poglavje 4.5). Kot pri vseh antihipertenzivih, ima lahko izrazito zmanjšanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali kap.

Kot so že opazili pri zaviralcih ACE, so irbesartan in drugi antagonisti angiotenzina izrazito manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh kot pri drugih ne-temnopoltih, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost: zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pediatrična populacija: irbesartan so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, vendar trenutni podatki ne zadoščajo za podporo podaljšane uporabe pri otrocih, dokler ne bo na voljo dodatnih podatkov (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

Pomožne snovi:

Zdravilo Aprovel 150 mg tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Aprovel 150 mg tablete vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija”.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in drugi antihipertenzivi:drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek irbesartana; vendar pa so zdravilo Aprovel varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Aprovel (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE: podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem:na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), zviša kalij v serumu in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Litij:pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročajo o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije litija in o toksičnosti. O podobnih učinkih do sedaj poročajo pri irbesartanu zelo redko. Zato se takšne kombinacije ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija nedvoumno potrebna, se priporoča skrbno nadzorovanje serumske ravni litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila:kadar sočasno jemljemo antagoniste angiotenzina II in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (npr. selektivne COX-2 zaviralce, acetilsalicilno kislino (> 3 g dnevno) in neselektivne NSAID) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je predvsem pri starejših bolnikih treba uporabljati previdno. Bolniki morajo zaužiti primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal Cmax repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ne vpliva na farmakokinetiko irbesartana. Presnova ibersartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Aprovel med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Aprovel med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri upravljanju z vozili ali stroji se mora upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V s placebom kontroliranih preskušanjih z bolniki s hipertenzijo, se celotna pogostost neželenih dogodkov med skupinama z irbesartanom (56,2%) in placebom (56,5%) ni razlikovala. Prekinitev zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila pri bolnikih z irbesartanom manj pogosta (3,3%) kot pri bolnikih s placebom (4,5%). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), s spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, so poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji pri 0,5% bolnikov (to je občasno), kar je več kot pri placebu.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preskušanjih, v katerih je sodelovalo 1.965 bolnikov z visokim krvnim tlakom, ki so prejemali irbesartan. Učinki označeni z zvezdico (\*) se nanašajo na neželene učinke o katerih so dodatno poročali pri > 2% diabetičnih bolnikov z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo in večjim deležem kot pri placebu.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti (≥1/10); pogosti (≥1/100 do <1/10); občasni (≥1/1.000 do <1/100); redki (≥1/10.000 do <1/1.000); zelo redki (<1/10.000). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Prav tako so navedeni dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet. Ti neželeni učinki izhajajo iz spontanih poročil.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana: anemija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Neznana: preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica, anafilaktična reakcija, anafilaktični šok

Presnovne in prehranske motnje

Neznana: hiperkaliemija, hipoglikemija

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, ortostatska omotica\*

Neznana: vrtoglavica, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana: tinitus

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni

Pogosti: ortostatska hipotenzija\*

Občasni: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost/bruhanje

Občasni: driska, dispepsija/zgaga

Neznana: paragevzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: zlatenica

Neznana: hepatitis, motnje v delovanju jeter

Bolezni kože in podkožja

Neznana: levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina\*

Neznana: artralgija, mialgija (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Bolezni sečil

Neznana: motnje v delovanju ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: motnje spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost

Občasni: bolečine v prsih

Preiskave

Zelo pogosti: Hiperkaliemija\* se je pogosteje pojavljala pri diabetičnih bolnikih zdravljenih z irbesartanom kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalno ledvično funkcijo, se je hiperkaliemija (≥ 5,5 mEq/l) pojavila pri 29,4% bolnikov, ki so prejemali 300 mg irbesartana, in pri 22% bolnikov v skupini s placebom. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo, se je hiperkaliemija (≥ 5,5 mEq/l) pojavila pri 46,3% bolnikov, ki so dobivali irbesartan, in pri 26,3% bolnikov v placebo skupini.

Pogosti: pri bolnikih zdravljenih z irbesartanom so pogosto (1,7%) opazili pomembno povečanje plazemske kreatinin kinaze. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišičnoskeletnimi pojavi.

Pri 1,7% bolnikov z visokim krvnim tlakom z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili znižanje hemoglobina\*, ki ni bilo klinično pomembno.

Pediatrična populacija

Med randomiziranim preskušanjem pri 318 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so se med 3-tedensko dvojno slepo fazo pojavili naslednji neželeni učinki: glavobol (7,9%), hipotenzija (2,2%), omotica (1,9%), kašelj (0,9%). Med 26-tedenskim odprtim obdobjem tega preskušanja so bila najpogostejša laboratorijska odstopanja zvišanje kreatinina (6,5%) in zvišanje vrednosti kreatinin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so bili 8 tednov izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan, niso odkrile toksičnosti. Kot manifestacijo prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerka se lahko pojavi tudi bradikarija. Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Aprovel niso na voljo. Bolnika se mora skrbno nadzorovati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporočeni ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila

oznaka ATC: C09CA04.

Mehanizem delovanja: irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT1). Pričakovani učinek je blokada vseh učinkov angiotenzina II, ki se prenašajo preko receptorja AT1, ne glede na izvor ali sintezno pot angiotenzina-II. Selektivni antagonistični učinek na receptorje angiotenzina II (AT1) povzroči povečanje plazemske ravni renina in angiotenzina II, in zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Na serumsko raven kalija sam irbesartan v priporočenih odmerkih ne vpliva značilno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neučinkovite metabolite. Za svojo učinkovitost irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost

*Hipertenzija*

Irbesartan znižuje krvni tlak z minimalno spremembo srčnega utripa. Zmanjšanje krvnega tlaka je odvisno od odmerka pri enkratnih dnevnih odmerkih in s tendenco doseganja platoja pri odmerkih večjih od 300 mg. Enkratni dnevni odmerki 150‑300 mg v povprečju vseskozi (npr. 24 ur po odmerku) znižajo krvni tlak v ležečem ali sedečem položaju za 8‑13/5‑8 mmHg (sistolični/diastolični) več, kot se zniža s placebom.

Največje znižanje krvnega tlaka je doseženo v 3‑6 urah po jemanju zdravila. Antihipertenzivni učinek traja najmanj 24 ur. Po 24 urah je bilo zmanjšanje krvnega tlaka 60‑70% ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva na priporočeni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila Aprovel na znižanje krvnega tlaka je viden po 1‑2 tednih, največji učinek pa nastopi 4‑6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinek se vzdržuje z dolgotrajno terapijo. Po ukinitvi terapije se krvni tlak postopno vrne na začetno vrednost. Ponovnega padca zvečanega krvnega tlaka niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, ki niso zadostno kontrolirani s samim irbesartanom, se z dodatno uvedbo nizkega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno, poleg enkrat dnevnega odmerka irbesartana, doseže nadaljnje s placebom-uravnano znižanje krvnega tlaka v celoti za 7‑10/3‑6 mmHg (sistolični/diastolični).

Spol in starost ne vplivata na učinkovitost zdravila Aprovel. Podobno kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki z visokim krvnim tlakom izrazito slabše odzivajo na monoterapijo z irbesartanom. Kadar se irbesartan uporablja sočasno z nizkim odmerkom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), se antihipertenzivni odziv temnopoltih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa odzivu belcev.

Na serumsko sečno kislino ali z urinom izločeno sečno kislino nima klinično pomembnega učinka.

*Pediatrična populacija*

Znižanje krvnega tlaka s ciljnimi titracijskimi odmerki irbesartana 0,5 mg/kg (nizki odmerek), 1,5 mg/kg (srednji odmerek) in 4,5 mg/kg (visoki odmerek) so v 3-tedenskem obdobju ocenili pri 318 ogroženih (diabetes, družinska anamneza hipertenzije) otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let. Po koncu 3‑tedenskega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti, najnižji sistolični krvni tlak sede (SeSBP – seated systolic blood pressure), v primerjavi z izhodiščem znižala za povprečno 11,7 mmHg (nizki odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek) oz. 13,2 mmHg (visoki odmerek). Razlike med temi odmerki niso bile značilne. Korigirana povprečna sprememba najnižjega diastoličnega krvnega tlaka sede (SeDBP – seated diastolic blood pressure) je bila 3,8 mmHg (nizki odmerek), 3,2 mmHg (srednji odmerek) oz. 5,6 mmHg (visoki odmerek). V naslednjih dveh tednih so bolnike ponovno randomizirali bodisi na zdravilno učinkovino bodisi na placebo; tistim, ki so dobivali placebo, se je SeSBP zvišal za 2,4 mmHg in SeDBP za 2,0 mmHg, medtem ko se je bolnikom na vseh odmerkih irbesartana SeSBP spremenil za +0,1 mmHg in SeDBP za –0,3 mmHg (glejte poglavje 4.2).

*Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo*

Preskušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji –“Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT) kaže, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvične bolezni. IDNT je bilo dvojno slepo, kontrolirano preskušanje vpliva zdravila Aprovel na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥900 mg/dan in serumskim kreatininom 1,0‑3,0 mg/dl, so raziskovali dolgotrajne učinke zdravila Aprovel (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Aprovel od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placeba, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno prejemali 2 do 4 antihipertenzive (diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa), da so dosegli ciljni krvni tlak, ki je bil ≤135/85 mmHg, ali znižanje krvnega tlaka za najmanj 10 mmHg, če je bil začetni krvni tlak >160 mmHg. V placebo skupini je doseglo ciljni krvni tlak 60% bolnikov, v skupini z irbesartanom 76% in v skupini z amlodipinom 78%. Irbesartan je pomembno znižal tveganje za primarno povezan izid podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvične bolezni (ESRD) in celokupne smrtnosti. Približno 33% bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo primarno povezan ledvični izid v primerjavi s 39% pri placebu in 41% v skupini z amlodipinom [20% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom (p = 0,024) in 23% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z amlodipinom (p = 0,006)]. Pri podrobnem proučevanju posameznih komponent primarnega izida, niso opazili učinka na celokupno smrtnost, pač pa pozitivno tendenco pri zniževanju ESRD in pomembno zmanjšanje podvojitve serumskega kreatinina.

Učinke zdravljenja so proučevali pri podskupinah, sestavljenih glede na spol, raso, starost, trajanje sladkorne bolezni, začetno vrednost krvnega tlaka, serumski kreatinin in hitrost izločanja albuminov. V podskupinah z ženskami in temnopoltimi, ki so predstavljale 32% oziroma 26% celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav je meje zaupanja ne izključujejo. V sekundarnem izidu fatalnih in nefatalnih srčnožilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost nefatalnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostost nefatalnih MI pri moških v skupini z irbesartanom, v primerjavi s placebo skupino. Pri ženskah v skupini z irbesartanom so opazili v primerjavi z ženskami v skupini z amlodipinom povečano pogostost nefatalnih MI in kapi, medtem ko se je v celotni populaciji zmanjšalo število hospitalizacij zaradi odpovedi srca. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Preskušanje delovanja irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom melitusom tipa 2 (IRMA 2), je pokazalo, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo, 300 mg irbesartana odloži napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava smrtnosti pri 590 bolnikih z diabetesom tipa 2, mikroalbuminurijo (30‑300 mg/dan) in normalno ledvično funkcijo (serumski kreatinin pri moških ≤1,5 mg/dl, pri ženskah <1,1 mg/dl). V raziskavi so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) zdravila Aprovel na napredovanje v klinično proteinurijo (hitrost izločanja albuminov z urinom -“urinary albumin excretion rate”-UAER >300 mg/dan in povečanje UAER-a najmanj za 30% začetne vrednosti). Ciljni krvni tlak je bil ≤135/85 mmHg. Po potrebi, so za doseganje načrtovanega krvnega tlaka uporabljali dodatne antihipertenzive (brez zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev za angiotenzin II in dihidropiridinskih zaviralcev kalcija). Medtem ko so dosegli v vseh skupinah podoben krvni tlak, je manj oseb v skupini z irbesartanom 300 mg (5,2%) doseglo izid izražene proteinurije, kot v placebo skupini (14,9%) ali v skupini z irbesartanom 150 mg (9,7%) in s tem pokazalo 70% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom (p = 0,0004) pri višjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Upočasnitev napredovanja v klinično proteinurijo je bila vidna že v prvih treh mesecih in se je nadaljevala preko dveletnega obdobja. V skupini s 300 mg zdravila Aprovel je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

*Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: študije absolutne biološke razpoložljivosti so dale vrednosti približno 60‑80%. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko razpoložljivost irbesartana.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53‑93 litrov.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi 14C irbesartana, prispeva 80‑85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronidom in z oksidacijo. Glavni metabolit v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z citokrom P450 encimom CYP2C9; izoencim CYP3A4ima zanemarljiv učinek.

Lineranost/nelinearnost

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov 10 do 600 mg. Pri odmerkih večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili nesorazmerno manjše povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije so dosežene 1,5‑2 uri po peroralni uporabi. Celokupni telesni in ledvični očistek je 157‑176 oziroma 3‑3,5 ml/min. Končni razpolovni eliminacijski čas irbesartana je 11‑15 ur. Ravnotežne koncentracije v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku enkrat-dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (<20%) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkrat-dnevnega odmerjanja. V študiji so opazili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri bolnicah z visokim krvnim tlakom. Vendar pa ni bilo nobene razlike v razpolovnem času in kopičenju irbesartana. Prilagajanje odmerka za bolnice ni potrebno. Vrednosti AUC in Cmax irbesartana so bile pri starejših osebah (≥65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18‑40 let). Vendar pa ni bilo pomembnih sprememb končnega razpolovnega časa. Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Izločanje

Irbesartan in njegovi metaboliti se izločajo tako z žolčem kot preko ledvic. Po peroralnem ali i.v. dajanju 14C irbesartana, se približno 20% radioaktivnosti izloči z urinom in preostanek z blatom. Manj kot 2% odmerka irbesartana se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko irbesartana so ocenili pri 23 hipertenzivnih otrocih po uporabi posamičnega in večkratnih dnevnih odmerkov irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg štiri tedne. Od teh 23 otrok je bilo pri 21-ih farmakokinetiko možno primerjati s farmakokinetiko pri odraslih (dvanajst otrok starejših od 12 let, devet otrok starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bili Cmax, AUC in očistek primerljivi tistim pri odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana (18%) v plazmi.

Ledvična okvara

Farmakokinetični parametri irbesartana pri bolnikih z ledvično okvaro ali tistih na hemodializi, niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z lažjo do srednjo cirozo, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni.

Raziskave z bolniki s hudo jetrno okvaro niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti so visoki odmerki irbesartana (≥250 mg/kg/dan pri podganah in ≥100 mg/kg/dan pri makako opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo visoki odmerki irbesartana (≥500 mg/kg/dan) so pri podganah in makako opicah sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so sekundarne hipotenzivnim učinkom zdravila, ki vodi do zmanjšanega pretoka v ledvicah. Poleg tega je irbesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah pri ≥90 mg/kg/dan, pri makako opicah pri ≥10 mg/kg/dan). Za vse te spremembe se domneva, da so posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Za terapevtske odmerke pri človeku kaže, da je hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih telesc, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča v mleko doječih podgan.

Poskusi na živalih z irbesartanom kažejo pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, razširjen sečevod ali podkožne edeme), ki izginejo po rojstvu. Pri zajčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, pomembno toksičnih za samico, vključno s smrtjo. Pri podganah ali zajcih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza

premreženi natrijev karmelozat

laktoza monohidrat

magnezijev stearat

koloidni hidratirani silicijev dioksid

predgelirani koruzni škrob

poloksamer 188

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 tabletami v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 28 tabletami v pretisnih omotih izPVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 tabletami v pretisnih omotih izPVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 98 tabletami v pretisnih omotih izPVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 x 1 tableto v perforiranih pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. avgust 1997  
Datum zadnjega podaljšanja: 27. avgust 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 300 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 300 mg irbesartana.

Pomožna snov z znanim učinkom: 61,50 mg laktoze monohidrata na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tablete.

Bele do belkaste barve, bikonveksne in ovalne oblike z oznako srca na eni strani in vtisnjeno številko 2773 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aprovel je indicirano pri odraslih za zdravljenje esencialne hipertenzije.

Prav tako je indicirano za zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2 kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Aprovel enkrat na dan boljši 24 urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg. Vendar pa je treba pretehtati možnost uvajanja zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in starejših od 75 let.

Pri bolnikih, kjer enkratni dnevni odmerek 150 mg zdravila Aprovel ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid pokazal sinergistični učinek z zdravilom Aprovel (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 moramo zdravljenje začeti z enkratnim dnevnim odmerkom 150 mg irbesartana in ga postopno povečevati do 300 mg enkrat dnevno, kar je priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

Koristi zdravljenja z zdravilom Aprovel za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 so pokazale študije, kjer so irbesartan uporabljali dodatno z drugimi antihipertenzivi, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavja 4.3, 4.4,.4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

*Ledvična okvara*

Bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi se mora pretehtati možnost uporabe nižjega začetnega odmerka (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

*Jetrna okvara*

Bolnikom z lažjo do srednje težko jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

*Starejši bolniki*

Čeprav je treba pretehtati možnost uporabe začetnega odmerka 75 mg pri bolnikih starejših od 75 let, običajno pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno.

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Aprovel pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2 vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v  poglavju 6.1.

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Aprovel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m2) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen:pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen krvi in/ali pomanjkanje natrija zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejevanja vnosa soli s hrano, driske ali bruhanja, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti po prvem odmerku. Ta stanja se mora korigirati, preden se uporabi zdravilo Aprovel.

Renovaskularna hipertenzija:pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije ene same delujoče ledvice, je pri uporabi zdravil z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Čeprav to za zdravilo Aprovel ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic:pri dajanju zdravila Aprovel bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Aprovel pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 in ledvično boleznijo:analiza rezultatov študije z bolniki z napredovalo ledvično boleznijo kaže, da učinki irbesartana tako na ledvične kot srčnožilne dogodke niso enotni znotraj podskupin. In sicer, so bili videti manj ugodni pri ženskah in pri ne-belcih. (glejte poglavje 5.1).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hiperkaliemija:kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Aprovel pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti ledvične okvare, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali odpovedi srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča stalno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Hipoglikemija: Zdravilo Aprovel lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Litij:sočasna uporaba zdravila Aprovel in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija:pri bolnikih, ki imajo aortne ali mitralne stenoze ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, je tako kot pri drugih vazodilatatorjih, potrebna posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem:bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo preko inhibicije sistema renin-angiotenzin, zato uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva.

Splošno:pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali primarnimi ledvičnimi boleznimi, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z zaviralci

angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic (glejte poglavje 4.5). Kot pri vseh antihipertenzivih, ima lahko izrazito zmanjšanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali kap.

Kot so že opazili pri zaviralcih ACE, so irbesartan in drugi antagonisti angiotenzina izrazito manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh kot pri drugih ne-temnopoltih, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost: zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pediatrična populacija: Irbesartan so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, vendar trenutni podatki ne zadoščajo za podporo podaljšane uporabe pri otrocih, dokler ne bo na voljo dodatnih podatkov (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

Pomožne snovi:

Zdravilo Aprovel 300 mg tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Aprovel 300 mg tablete vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija”.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in drugi antihipertenzivi:drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek irbesartana; vendar pa so zdravilo Aprovel varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Aprovel (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE: podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem:na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), zviša kalij v serumu in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Litij:pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročajo o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije litija in o toksičnosti. O podobnih učinkih do sedaj poročajo pri irbesartanu zelo redko. Zato se takšne kombinacije ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija nedvoumno potrebna, se priporoča skrbno nadzorovanje serumske ravni litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila:kadar sočasno jemljemo antagoniste angiotenzina II in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (npr. selektivne COX-2 zaviralce, acetilsalicilno kislino (> 3 g dnevno) in neselektivne NSAID) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je predvsem pri starejših bolnikih treba uporabljati previdno. Bolniki morajo zaužiti primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal Cmax repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ne vpliva na farmakokinetiko irbesartana. Presnova ibersartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Aprovel med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Aprovel med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri upravljanju z vozili ali stroji se mora upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V s placebom kontroliranih preskušanjih z bolniki s hipertenzijo, se celotna pogostost neželenih dogodkov med skupinama z irbesartanom (56,2%) in placebom (56,5%) ni razlikovala. Prekinitev zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila pri bolnikih z irbesartanom manj pogosta (3,3%) kot pri bolnikih s placebom (4,5%). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), s spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, so poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji pri 0,5% bolnikov (to je občasno), kar je več kot pri placebu.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preskušanjih, v katerih je sodelovalo 1.965 bolnikov z visokim krvnim tlakom, ki so prejemali irbesartan. Učinki označeni z zvezdico (\*) se nanašajo na neželene učinke o katerih so dodatno poročali pri > 2% diabetičnih bolnikov z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo in večjim deležem kot pri placebu.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti (≥1/10); pogosti (≥1/100 do <1/10); občasni (≥1/1.000 do <1/100); redki (≥1/10.000 do <1/1.000); zelo redki (<1/10.000). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Prav tako so navedeni dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet. Ti neželeni učinki izhajajo iz spontanih poročil.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana: anemija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Neznana: preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica, anafilaktična reakcija, anafilaktični šok

Presnovne in prehranske motnje

Neznana: hiperkaliemija, hipoglikemija

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, ortostatska omotica\*

Neznana: vrtoglavica, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana: tinitus

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni

Pogosti: ortostatska hipotenzija\*

Občasni: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost/bruhanje

Občasni: driska, dispepsija/zgaga

Neznana: paragevzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: zlatenica

Neznana: hepatitis, motnje v delovanju jeter

Bolezni kože in podkožja

Neznana: levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina\*

Neznana: artralgija, mialgija (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Bolezni sečil

Neznana: motnje v delovanju ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: motnje spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost

Občasni: bolečine v prsih

Preiskave

Zelo pogosti: Hiperkaliemija\* se je pogosteje pojavljala pri diabetičnih bolnikih zdravljenih z irbesartanom kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalno ledvično funkcijo, se je hiperkaliemija (≥ 5,5 mEq/l) pojavila pri 29,4% bolnikov, ki so prejemali 300 mg irbesartana, in pri 22% bolnikov v skupini s placebom. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo, se je hiperkaliemija (≥ 5,5 mEq/l) pojavila pri 46,3% bolnikov, ki so dobivali irbesartan, in pri 26,3% bolnikov v placebo skupini.

Pogosti: pri bolnikih zdravljenih z irbesartanom so pogosto (1,7%) opazili pomembno povečanje plazemske kreatinin kinaze. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišičnoskeletnimi pojavi.

Pri 1,7% bolnikov z visokim krvnim tlakom z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili znižanje hemoglobina\*, ki ni bilo klinično pomembno.

Pediatrična populacija:

Med randomiziranim preskušanjem pri 318 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so se med 3-tedensko dvojno slepo fazo pojavili naslednji neželeni učinki: glavobol (7,9%), hipotenzija (2,2%), omotica (1,9%), kašelj (0,9%). Med 26-tedenskim odprtim obdobjem tega preskušanja so bila najpogostejša laboratorijska odstopanja zvišanje kreatinina (6,5%) in zvišanje vrednosti kreatinin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so bili 8 tednov izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan, niso odkrile toksičnosti. Kot manifestacijo prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerka se lahko pojavi tudi bradikarija. Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Aprovel niso na voljo. Bolnika se mora skrbno nadzorovati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporočeni ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila

oznaka ATC: C09CA04.

Mehanizem delovanja: irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT1). Pričakovani učinek je blokada vseh učinkov angiotenzina II, ki se prenašajo preko receptorja AT1, ne glede na izvor ali sintezno pot angiotenzina-II. Selektivni antagonistični učinek na receptorje angiotenzina II (AT1) povzroči povečanje plazemske ravni renina in angiotenzina II, in zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Na serumsko raven kalija sam irbesartan v priporočenih odmerkih ne vpliva značilno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neučinkovite metabolite. Za svojo učinkovitost irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost

Hipertenzija

Irbesartan znižuje krvni tlak z minimalno spremembo srčnega utripa. Zmanjšanje krvnega tlaka je odvisno od odmerka pri enkratnih dnevnih odmerkih in s tendenco doseganja platoja pri odmerkih večjih od 300 mg. Enkratni dnevni odmerki 150‑300 mg v povprečju vseskozi (npr. 24 ur po odmerku) znižajo krvni tlak v ležečem ali sedečem položaju za 8‑13/5‑8 mmHg (sistolični/diastolični) več, kot se zniža s placebom.

Največje znižanje krvnega tlaka je doseženo v 3‑6 urah po jemanju zdravila. Antihipertenzivni učinek traja najmanj 24 ur. Po 24 urah je bilo zmanjšanje krvnega tlaka 60‑70% ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva na priporočeni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila Aprovel na znižanje krvnega tlaka je viden po 1‑2 tednih, največji učinek pa nastopi 4‑6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinek se vzdržuje z dolgotrajno terapijo. Po ukinitvi terapije se krvni tlak postopno vrne na začetno vrednost. Ponovnega padca zvečanega krvnega tlaka niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, ki niso zadostno kontrolirani s samim irbesartanom, se z dodatno uvedbo nizkega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno, poleg enkrat dnevnega odmerka irbesartana, doseže nadaljnje s placebom-uravnano znižanje krvnega tlaka v celoti za 7‑10/3‑6 mmHg

(sistolični/diastolični).

Spol in starost ne vplivata na učinkovitost zdravila Aprovel. Podobno kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki z visokim krvnim tlakom izrazito slabše odzivajo na monoterapijo z irbesartanom. Kadar se irbesartan uporablja sočasno z nizkim odmerkom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), se antihipertenzivni odziv temnopoltih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa odzivu belcev.

Na serumsko sečno kislino ali z urinom izločeno sečno kislino nima klinično pomembnega učinka.

Pediatrična populacija

Znižanje krvnega tlaka s ciljnimi titracijskimi odmerki irbesartana 0,5 mg/kg (nizki odmerek), 1,5 mg/kg (srednji odmerek) in 4,5 mg/kg (visoki odmerek) so v 3-tedenskem obdobju ocenili pri 318 ogroženih (diabetes, družinska anamneza hipertenzije) otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let. Po koncu 3‑tedenskega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti, najnižji sistolični krvni tlak sede (SeSBP – seated systolic blood pressure), v primerjavi z izhodiščem znižala za povprečno 11,7 mmHg (nizki odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek) oz. 13,2 mmHg (visoki odmerek). Razlike med temi odmerki niso bile značilne. Korigirana povprečna sprememba najnižjega diastoličnega krvnega tlaka sede (SeDBP – seated diastolic blood pressure) je bila 3,8 mmHg (nizki odmerek), 3,2 mmHg (srednji odmerek) oz. 5,6 mmHg (visoki odmerek). V naslednjih dveh tednih so bolnike ponovno randomizirali bodisi na zdravilno učinkovino bodisi na placebo; tistim, ki so dobivali placebo, se je SeSBP zvišal za 2,4 mmHg in SeDBP za 2,0 mmHg, medtem ko se je bolnikom na vseh odmerkih irbesartana SeSBP spremenil za +0,1 mmHg in SeDBP za –0,3 mmHg (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo

Preskušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji –“Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT) kaže, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvične bolezni. IDNT je bilo dvojno slepo, kontrolirano preskušanje vpliva zdravila Aprovel na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥900 mg/dan in serumskim kreatininom 1,0‑3,0 mg/dl, so raziskovali dolgotrajne učinke zdravila Aprovel (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Aprovel od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placeba, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno prejemali 2 do 4 antihipertenzive (diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa), da so dosegli ciljni krvni tlak, ki je bil ≤135/85 mmHg, ali znižanje krvnega tlaka za najmanj 10 mmHg, če je bil začetni krvni tlak >160 mmHg. V placebo skupini je doseglo ciljni krvni tlak 60% bolnikov, v skupini z irbesartanom 76% in v skupini z amlodipinom 78%. Irbesartan je pomembno znižal tveganje za primarno povezan izid podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvične bolezni (ESRD) in celokupne smrtnosti. Približno 33% bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo primarno povezan ledvični izid v primerjavi s 39% pri placebu in 41% v skupini z amlodipinom [20% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom (p = 0,024) in 23% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z amlodipinom (p = 0,006)]. Pri podrobnem proučevanju posameznih komponent primarnega izida, niso opazili učinka na celokupno smrtnost, pač pa pozitivno tendenco pri zniževanju ESRD in pomembno zmanjšanje podvojitve serumskega kreatinina.

Učinke zdravljenja so proučevali pri podskupinah, sestavljenih glede na spol, raso, starost, trajanje sladkorne bolezni, začetno vrednost krvnega tlaka, serumski kreatinin in hitrost izločanja albuminov. V podskupinah z ženskami in temnopoltimi, ki so predstavljale 32% oziroma 26% celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav je meje zaupanja ne izključujejo. V sekundarnem izidu fatalnih in nefatalnih srčnožilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost nefatalnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostost nefatalnih MI pri moških v skupini z irbesartanom, v primerjavi s placebo skupino. Pri ženskah v skupini z irbesartanom so opazili v primerjavi z ženskami v skupini z amlodipinom povečano pogostost nefatalnih MI in kapi, medtem ko se je v celotni populaciji zmanjšalo število hospitalizacij zaradi odpovedi srca. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Preskušanje delovanja irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom melitusom tipa 2 (IRMA 2), je pokazalo, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo, 300 mg irbesartana odloži napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava smrtnosti pri 590 bolnikih z diabetesom tipa 2, mikroalbuminurijo (30‑300 mg/dan) in normalno ledvično funkcijo (serumski kreatinin pri moških ≤1,5 mg/dl, pri ženskah <1,1 mg/dl). V raziskavi so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) zdravila Aprovel na napredovanje v klinično proteinurijo (hitrost izločanja albuminov z urinom -“urinary albumin excretion rate”-UAER >300 mg/dan in povečanje UAER-a najmanj za 30% začetne vrednosti). Ciljni krvni tlak je bil ≤135/85 mmHg. Po potrebi, so za doseganje načrtovanega krvnega tlaka uporabljali dodatne antihipertenzive (brez zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev za angiotenzin II in dihidropiridinskih zaviralcev kalcija). Medtem ko so dosegli v vseh skupinah podoben krvni tlak, je manj oseb v skupini z irbesartanom 300 mg (5,2%) doseglo izid izražene proteinurije, kot v placebo skupini (14,9%) ali v skupini z irbesartanom 150 mg (9,7%) in s tem pokazalo 70% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom (p = 0,0004) pri višjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Upočasnitev napredovanja v klinično proteinurijo je bila vidna že v prvih treh mesecih in se je nadaljevala preko dveletnega obdobja. V skupini s 300 mg zdravila Aprovel je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: študije absolutne biološke razpoložljivosti so dale vrednosti približno 60‑80%. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko razpoložljivost irbesartana.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53‑93 litrov.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi 14C irbesartana, prispeva 80‑85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronidom in z oksidacijo. Glavni metabolit v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z citokrom P450 encimom CYP2C9; izoencim CYP3A4ima zanemarljiv učinek.

Linearnost/nelinearnost

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov 10 do 600 mg. Pri odmerkih večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili nesorazmerno manjše povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije so dosežene 1,5‑2 uri po peroralni uporabi. Celokupni telesni in ledvični očistek je 157‑176 oziroma 3‑3,5 ml/min. Končni razpolovni eliminacijski čas irbesartana je 11‑15 ur. Ravnotežne koncentracije v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku enkrat-dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (<20%) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkrat-dnevnega odmerjanja. V študiji so opazili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri bolnicah z visokim krvnim tlakom. Vendar pa ni bilo nobene razlike v razpolovnem času in kopičenju irbesartana. Prilagajanje odmerka za bolnice ni potrebno. Vrednosti AUC in Cmax irbesartana so bile pri starejših osebah (≥65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18‑40 let). Vendar pa ni bilo pomembnih sprememb končnega razpolovnega časa. Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Izločanje

Irbesartan in njegovi metaboliti se izločajo tako z žolčem kot preko ledvic. Po peroralnem ali i.v. dajanju 14C irbesartana, se približno 20% radioaktivnosti izloči z urinom in preostanek z blatom. Manj kot 2% odmerka irbesartana se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko irbesartana so ocenili pri 23 hipertenzivnih otrocih po uporabi posamičnega in večkratnih dnevnih odmerkov irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg štiri tedne. Od teh 23 otrok je bilo pri 21-ih farmakokinetiko možno primerjati s farmakokinetiko pri odraslih (dvanajst otrok starejših od 12 let, devet otrok starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bili Cmax, AUC in očistek primerljivi tistim pri odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana (18%) v plazmi.

Ledvična okvara

Farmakokinetični parametri irbesartana pri bolnikih z ledvično okvaro ali tistih na hemodializi, niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z lažjo do srednjo cirozo, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni.

Raziskave z bolniki s hudo jetrno okvaro niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti so visoki odmerki irbesartana (≥250 mg/kg/dan pri podganah in ≥100 mg/kg/dan pri makako opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo visoki odmerki irbesartana (≥500 mg/kg/dan) so pri podganah in makako opicah sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so sekundarne hipotenzivnim učinkom zdravila, ki vodi do zmanjšanega pretoka v ledvicah. Poleg tega je irbesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah pri ≥90 mg/kg/dan, pri makako opicah pri ≥10 mg/kg/dan). Za vse te spremembe se domneva, da so posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Za terapevtske odmerke pri človeku kaže, da je hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih telesc, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča v mleko doječih podgan.

Poskusi na živalih z irbesartanom kažejo pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, razširjen sečevod ali podkožne edeme), ki izginejo po rojstvu. Pri zajčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, pomembno toksičnih za samico, vključno s smrtjo. Pri podganah ali zajcih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza

premreženi natrijev karmelozat

laktoza monohidrat

magnezijev stearat

koloidni hidratirani silicijev dioksid

predgelirani koruzni škrob

poloksamer 188

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 tabletami v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 28 tabletami v pretisnih omotih izPVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 tabletami v pretisnih omotih izPVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 98 tabletami v pretisnih omotih izPVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 x 1 tableto v perforiranih pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. avgust 1997  
Datum zadnjega podaljšanja: 27. avgust 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 75 mg filmsko obložene tablete.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg irbesartana.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 25,50 mg laktoze monohidrata na filmsko obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete.

Bele do belkaste barve, bikonveksne in ovalne oblike z oznako srca na eni strani in vtisnjeno številko 2871 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aprovel je indicirano pri odraslih za zdravljenje esencialne hipertenzije.

Prav tako je indicirano za zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2, kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Aprovel enkrat na dan boljši 24 urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg. Vendar pa je treba pretehtati možnost uvajanja zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in starejših od 75 let.

Pri bolnikih, kjer enkratni dnevni odmerek 150 mg zdravila Aprovel ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid, pokazal sinergistični učinek z zdravilom Aprovel (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 moramo zdravljenje začeti z enkratnim dnevnim odmerkom 150 mg irbesartana in ga postopno povečevati do 300 mg enkrat dnevno, kar je priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

Koristi zdravljenja z zdravilom Aprovel za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 so pokazale študije, kjer so irbesartan uporabljali dodatno z drugimi antihipertenzivi, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavja 4.3, 4.4,.4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

*Ledvična okvara*

Bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi se mora pretehtati možnost uporabe nižjega začetnega odmerka (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

*Jetrna okvara*

Bolnikom z lažjo do srednje težko jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

*Starejši bolniki*

Čeprav je treba pretehtati možnost uporabe začetnega odmerka 75 mg pri bolnikih starejših od 75 let, običajno pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno.

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Aprovel pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2 vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1).

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Aprovel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m2) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen:pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen krvi in/ali pomanjkanje natrija zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejevanja vnosa soli s hrano, driske ali bruhanja, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti po prvem odmerku. Ta stanja se mora korigirati, preden se uporabi zdravilo Aprovel.

Renovaskularna hipertenzija:pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije ene same delujoče ledvice, je pri uporabi zdravil z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Čeprav to za zdravilo Aprovel ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic:pri dajanju zdravila Aprovel bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Aprovel pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 in ledvično boleznijo:analiza rezultatov študije z bolniki z napredovalo ledvično boleznijo kaže, da učinki irbesartana tako na ledvične kot srčnožilne dogodke niso enotni znotraj podskupin. In sicer, so bili videti manj ugodni pri ženskah in pri ne-belcih (glejte poglavje 5.1).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hiperkaliemija:kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Aprovel pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti ledvične okvare, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali odpovedi srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča stalno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Hipoglikemija: Zdravilo Aprovel lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Litij:sočasna uporaba zdravila Aprovel in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija:pri bolnikih, ki imajo aortne ali mitralne stenoze ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, je tako kot pri drugih vazodilatatorjih, potrebna posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem:bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo preko inhibicije sistema renin-angiotenzin. Zato uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva.

Splošno:pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali primarnimi ledvičnimi boleznimi, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic (glejte poglavje 4.5). Kot pri vseh antihipertenzivih, ima lahko izrazito zmanjšanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali kap.

Kot so že opazili pri zaviralcih ACE, so irbesartan in drugi antagonisti angiotenzina izrazito manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh kot pri drugih ne-temnopoltih, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost: zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pediatrična populacija: irbesartan so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, vendar trenutni podatki ne zadoščajo za podporo podaljšane uporabe pri otrocih, dokler ne bo na voljo dodatnih podatkov (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

Pomožne snovi:

Zdravilo Aprovel 75 mg filmsko obložene tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Aprovel 75 mg filmsko obložene tablete vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in drugi antihipertenzivi:drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek irbesartana; vendar pa so zdravilo Aprovel varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Aprovel (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE: podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem:na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), zviša kalij v serumu in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Litij:pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročajo o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije litija in o toksičnosti. O podobnih učinkih do sedaj poročajo pri irbesartanu zelo redko. Zato se takšne kombinacije ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija nedvoumno potrebna, se priporoča skrbno nadzorovanje serumske ravni litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila:kadar sočasno jemljemo antagoniste angiotenzina II in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (npr. selektivne COX-2 zaviralce, acetilsalicilno kislino (> 3 g dnevno) in neselektivne NSAID) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je predvsem pri starejših bolnikih treba uporabljati previdno. Bolniki morajo zaužiti primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal Cmax repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ne vpliva na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Aprovel med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Aprovel med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri upravljanju z vozili ali s stroji se mora upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V s placebom kontroliranih preskušanjih z bolniki s hipertenzijo, se celotna pogostost neželenih dogodkov med skupinama z irbesartanom (56,2%) in placebom (56,5%) ni razlikovala. Prekinitev zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila pri bolnikih z irbesartanom manj pogosta (3,3%) kot pri bolnikih s placebom (4,%). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), s spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, so poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji pri 0,5% bolnikov (to je občasno), a več kot pri placebu.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preskušanjih, v katerih je sodelovalo 1.965 bolnikov z visokim krvnim tlakom, ki so prejemali irbesartan. Učinki označeni z zvezdico (\*) se nanašajo na neželene učinke o katerih so dodatno poročali pri > 2% diabetičnih bolnikov z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo in večjim deležem kot pri placebu.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti (≥1/10); pogosti (≥1/100 do <1/10); občasni (≥1/1.000 do <1/100); redki (≥1/10.000 do <1/1.000); zelo redki (<1/10.000). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Prav tako so navedeni dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet. Ti neželeni učinki izhajajo iz spontanih poročil.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana: anemija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Neznana: preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica, anafilaktična reakcija, anafilaktični šok

Presnovne in prehranske motnje

Neznana: hiperkaliemija, hipoglikemija

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, ortostatska omotica\*

Neznana: vrtoglavica, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana: tinitus

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni

Pogosti: ortostatska hipotenzija\*

Občasni: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost/bruhanje

Občasni: driska, dispepsija/zgaga

Neznana: paragevzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: zlatenica

Neznana: hepatitis, motnje v delovanju jeter

Bolezni kože in podkožja

Neznana: levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina\*

Neznana: artralgija, mialgija (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Bolezni sečil

Neznana: motnje v delovanju ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: motnje spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost

Občasni: bolečine v prsih

Preiskave

Zelo pogosti: Hiperkaliemija\* se je pojavljala pri diabetičnih bolnikih zdravljenih z irbesartanom pogosteje kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalno ledvično funkcijo, se je hiperkaliemija (≥ 5,5 mEq/l) pojavila pri 29,4% bolnikov, ki so prejemali 300 mg irbesartana in pri 22% bolnikov v skupini s placebom. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo, se je hiperkaliemija (≥ 5,5 mEq/l) pojavila pri 46,3% bolnikov, ki so dobivali irbesartan in pri 26,3% bolnikov v placebo skupini

Pogosti: pri bolnikih zdravljenih z irbesartanom so pogosto (1,7%) opazili pomembno povečanje plazemske kreatinin kinaze. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišičnoskeletnimi pojavi.

Pri 1,7% bolnikov z visokim krvnim tlakom z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili znižanje hemoglobina\*, ki ni bilo klinično pomembno.

Pediatrična populacija

Med randomiziranim preskušanjem pri 318 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so se med 3-tedensko dvojno slepo fazo pojavili naslednji neželeni učinki: glavobol (7,9%), hipotenzija (2,2%), omotica (1,9%), kašelj (0,9%). Med 26-tedenskim odprtim obdobjem tega preskušanja so bila najpogostejša laboratorijska odstopanja zvišanje kreatinina (6,5%) in zvišanje vrednosti kreatinin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so bili 8 tednov izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan, niso odkrile toksičnosti. Kot manifestacijo prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerka se lahko pojavi tudi bradikarija. Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Aprovel niso na voljo. Bolnika se mora skrbno nadzorovati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporočeni ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila

oznaka ATC: C09CA04.

Mehanizem delovanja: irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT1). Pričakovani učinek je blokada vseh učinkov angiotenzina II, ki se prenašajo preko receptorja AT1, ne glede na izvor ali sintezno pot angiotenzina-II. Selektivni antagonistični učinek na receptorje angiotenzina II (AT1) povzroči povečanje plazemske ravni renina in angiotenzina II, in zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Na serumsko raven kalija sam irbesartan v priporočenih odmerkih ne vpliva značilno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neučinkovite metabolite. Za svojo učinkovitost irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost

*Hipertenzija*

Irbesartan znižuje krvni tlak z minimalno spremembo srčnega utripa. Zmanjšanje krvnega tlaka je odvisno od odmerka pri enkratnih dnevnih odmerkih in s tendenco doseganja platoja pri odmerkih večjih od 300 mg. Enkratni dnevni odmerki 150‑300 mg v povprečju vseskozi (npr. 24 ur po odmerku) znižajo krvni tlak v ležečem ali sedečem položaju za 8‑13/5‑8 mmHg (sistolični/diastolični) več, kot se zniža s placebom.

Največje znižanje krvnega tlaka je doseženo v 3‑6 urah po jemanju zdravila. Antihipertenzivni učinek traja najmanj 24 ur. Po 24 urah je bilo zmanjšanje krvnega tlaka 60‑70% ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva na priporočeni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila Aprovel na znižanje krvnega tlaka je viden po 1‑2 tednih, največji učinek pa nastopi 4‑6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinek se vzdržuje z dolgotrajno terapijo. Po ukinitvi terapije se krvni tlak postopno vrne na začetno vrednost. Ponovnega padca zvečanega krvnega tlaka niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, ki niso zadostno kontrolirani s samim irbesartanom, se z dodatno uvedbo nizkega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno, poleg enkrat dnevnega odmerka irbesartana, doseže nadaljnje s placebom-uravnano znižanje krvnega tlaka v celoti za 7‑10/3‑6 mmHg (sistolični/ diastolični).

Spol in starost ne vplivata na učinkovitost zdravila Aprovel. Podobno kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki z visokim krvnim tlakom izrazito slabše odzivajo na monoterapijo z irbesartanom. Kadar se irbesartan uporablja sočasno z nizkim odmerkom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), se antihipertenzivni odziv temnopoltih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa odzivu belcev.

Na serumsko sečno kislino ali z urinom izločeno sečno kislino nima klinično pomembnega učinka.

*Pediatrična populacija*

Znižanje krvnega tlaka s ciljnimi titracijskimi odmerki irbesartana 0,5 mg/kg (nizki odmerek), 1,5 mg/kg (srednji odmerek) in 4,5 mg/kg (visoki odmerek) so v 3-tedenskem obdobju ocenili pri 318 ogroženih (diabetes, družinska anamneza hipertenzije) otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let. Po koncu 3‑tedenskega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti, najnižji sistolični krvni tlak sede (SeSBP – seated systolic blood pressure), v primerjavi z izhodiščem znižala za povprečno 11,7 mmHg (nizki odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek) oz. 13,2 mmHg (visoki odmerek). Razlike med temi odmerki niso bile značilne. Korigirana povprečna sprememba najnižjega diastoličnega krvnega tlaka sede (SeDBP – seated diastolic blood pressure) je bila 3,8 mmHg (nizki odmerek), 3,2 mmHg (srednji odmerek) oz. 5,6 mmHg (visoki odmerek). V naslednjih dveh tednih so bolnike ponovno randomizirali bodisi na zdravilno učinkovino bodisi na placebo; tistim, ki so dobivali placebo, se je SeSBP zvišal za 2,4 mmHg in SeDBP za 2,0 mmHg, medtem ko se je bolnikom na vseh odmerkih irbesartana SeSBP spremenil za +0,1 mmHg in SeDBP za –0,3 mmHg (glejte poglavje 4.2).

*Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo*

Preskušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji “Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT) kaže, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvične bolezni. IDNT je bilo dvojno slepo, kontrolirano preskušanje vpliva zdravila Aprovel na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in serumskim kreatininom 1,0‑3,0 mg/dl, so raziskovali dolgotrajne učinke zdravila Aprovel (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Aprovel od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placeba, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno prejemali 2 do 4 antihipertenzive (diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa), da so dosegli ciljni krvni tlak, ki je bil ≤135/85 mmHg, ali znižanje krvnega tlaka za najmanj 10 mmHg, če je bil začetni krvni tlak >160 mmHg. V placebo skupini je doseglo ciljni krvni tlak 60% bolnikov, v skupini z irbesartanom 76% in v skupini z amlodipinom 78%. Irbesartan je pomembno znižal tveganje za primarno povezan izid podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvične bolezni (ESRD) in celokupne smrtnosti. Približno 33% bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo primarno povezan ledvični izid v primerjavi s 39% pri placebu in 41% v skupini z amlodipinom [20% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom (p = 0,024) in 23% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z amlodipinom (p = 0,006)]. Pri podrobnem proučevanju posameznih komponent primarnega izida, niso opazili učinka na celokupno smrtnost, pač pa pozitivno tendenco pri zniževanju ESRD in pomembno zmanjšanje podvojitve serumskega kreatinina.

Učinke zdravljenja so proučevali pri podskupinah, sestavljenih glede na spol, raso, starost, trajanje sladkorne bolezni, začetno vrednost krvnega tlaka, serumski kreatinin in hitrost izločanja albuminov. V podskupinah z ženskami in temnopoltimi, ki so predstavljale 32% oziroma 26% celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav je meje zaupanja ne izključujejo. V sekundarnem izidu fatalnih in nefatalnih srčnožilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost nefatalnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostost nefatalnih MI pri moških v skupini z irbesartanom, v primerjavi s placebo skupino. Pri ženskah v skupini z irbesartanom so opazili v primerjavi z ženskami v skupini z amlodipinom povečano pogostost nefatalnih MI in kapi, medtem ko se je v celotni populaciji zmanjšalo število hospitalizacij zaradi odpovedi srca. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Preskušanje delovanja irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom melitusom tipa 2 (IRMA 2), je pokazalo, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo, 300 mg irbesartana odloži napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava smrtnosti pri 590 bolnikih z diabetesom tipa 2, mikroalbuminurijo (30‑300 mg/dan) in normalno ledvično funkcijo (serumski kreatinin pri moških ≤1,5 mg/dl, pri ženskah <1,1 mg/dl). V raziskavi so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) zdravila Aprovel na napredovanje v klinično proteinurijo (hitrost izločanja albuminov z urinom -“urinary albumin excretion rate”-UAER >300 mg/dan in povečanje UAER-a najmanj za 30% začetne vrednosti). Ciljni krvni tlak je bil ≤135/85 mmHg. Po potrebi, so za doseganje načrtovanega krvnega tlaka uporabljali dodatne antihipertenzive (brez zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev za angiotenzin II in dihidropiridinskih zaviralcev kalcija). Medtem ko so dosegli v vseh skupinah podoben krvni tlak, je manj oseb v skupini z irbesartanom 300 mg (5,2%) doseglo izid izražene proteinurije, kot v placebo skupini (14,9%) ali v skupini z irbesartanom 150 mg (9,7%) in s tem pokazalo 70% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom (p = 0,0004) pri višjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Upočasnitev napredovanja v klinično proteinurijo je bila vidna že v prvih treh mesecih in se je nadaljevala preko dveletnega obdobja. V skupini s 300 mg zdravila Aprovel je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

*Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: študije absolutne biološke razpoložljivosti so dale vrednosti približno 60‑80%. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko razpoložljivost irbesartana.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53‑93 litrov.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi 14C irbesartana, prispeva 80‑85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronidom in z oksidacijo. Glavni metabolit v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z citokrom P450 encimom CYP2C9*;* izoencimCYP3A4ima zanemarljiv učinek.

Linearnost/nelinearnost

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov 10 do 600 mg. Pri odmerkih večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili nesorazmerno manjše povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije so dosežene 1,5‑2 uri po peroralni uporabi. Celokupni telesni in ledvični očistek je 157‑176 oziroma 3‑3,5 ml/min. Končni razpolovni eliminacijski čas irbesartana je 11‑15 ur. Ravnotežne koncentracije v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku enkrat-dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (<20%) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkrat-dnevnega odmerjanja. V študiji so opazili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri bolnicah z visokim krvnim tlakom. Vendar pa ni bilo nobene razlike v razpolovnem času in kopičenju irbesartana. Prilagajanje odmerka za bolnice ni potrebno. Vrednosti AUC in Cmax irbesartana so bile pri starejših osebah (≥65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18‑40 let). Vendar pa ni bilo pomembnih sprememb končnega razpolovnega časa. Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Izločanje

Irbesartan in njegovi metaboliti se izločajo tako z žolčem kot preko ledvic. Po peroralnem ali i.v. dajanju 14C irbesartana, se približno 20% radioaktivnosti izloči z urinom in preostanek z blatom. Manj kot 2% odmerka irbesartana se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko irbesartana so ocenili pri 23 hipertenzivnih otrocih po uporabi posamičnega in večkratnih dnevnih odmerkov irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg štiri tedne. Od teh 23 otrok je bilo pri 21-ih farmakokinetiko možno primerjati s farmakokinetiko pri odraslih (dvanajst otrok starejših od 12 let, devet otrok starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bili Cmax, AUC in očistek primerljivi tistim pri odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana (18%) v plazmi.

Ledvična okvara

Farmakokinetični parametri irbesartana pri bolnikih z ledvično okvaro ali tistih na hemodializi, niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z lažjo do srednjo cirozo, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni.

Raziskave z bolniki s hudo jetrno okvaro niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti, so visoki odmerki irbesartana (≥250 mg/kg/dan pri podganah in ≥100 mg/kg/dan pri makako opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo visoki odmerki irbesartana (≥500 mg/kg/dan) so pri podganah in makako opicah sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so sekundarne hipotenzivnim učinkom zdravila, ki vodi do zmanjšanega pretoka v ledvicah. Poleg tega je irbesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah pri ≥90 mg/kg/dan, pri makako opicah pri ≥10 mg/kg/dan). Za vse te spremembe se domneva, da so posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Za terapevtske odmerke pri človeku kaže, da je hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih telesc, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča z mlekom doječih podgan.

Poskusi na živalih z irbesartanom kažejo pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, razširjen sečevod ali podkožne edeme), ki izginejo po rojstvu. Pri zajčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, pomembno toksičnih za samico, vključno s smrtjo. Pri podganah ali zajcih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

premreženi natrijev karmelozat

hipromeloza

silicijev dioksid

magnezijev stearat

Filmska obloga:

laktoza monohidrat

hipromeloza

titanov dioksid

makrogol 3000

karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 84 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 90 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 98 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek .

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. avgust 1997  
Datum zadnjega podaljšanja : 27. avgust 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 150 mg filmsko obložene tablete.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg irbesartana.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 51,00 mg laktoze monohidrata na filmsko obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete.

Bele do belkaste barve, bikonveksne in ovalne oblike z oznako srca na eni strani in vtisnjeno številko 2872 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aprovel je indicirano pri odraslih za zdravljenje esencialne hipertenzije.

Prav tako je indicirano za zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2, kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Aprovel enkrat na dan boljši 24 urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg. Vendar pa je treba pretehtati možnost uvajanja zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in starejših od 75 let.

Pri bolnikih, kjer enkratni dnevni odmerek 150 mg zdravila Aprovel ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid, pokazal sinergistični učinek z zdravilom Aprovel (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 moramo zdravljenje začeti z enkratnim dnevnim odmerkom 150 mg irbesartana in ga postopno povečevati do 300 mg enkrat dnevno, kar je priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

Koristi zdravljenja z zdravilom Aprovel za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 so pokazale študije, kjer so irbesartan uporabljali dodatno z drugimi antihipertenzivi, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavja 4.3, 4.4,.4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

*Ledvična okvara*

Bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi se mora pretehtati možnost uporabe nižjega začetnega odmerka (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

*Jetrna okvara*

Bolnikom z lažjo do srednje težko jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

*Starejši bolniki*

Čeprav je treba pretehtati možnost uporabe začetnega odmerka 75 mg pri bolnikih starejših od 75 let, običajno pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno.

*Pediatrična populacija*

*V*arnost in učinkovitost zdravila Aprovel pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2 vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Aprovel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m2) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen:pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen krvi in/ali pomanjkanje natrija zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejevanja vnosa soli s hrano, driske ali bruhanja, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti po prvem odmerku. Ta stanja se mora korigirati, preden se uporabi zdravilo Aprovel.

Renovaskularna hipertenzija:pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije ene same delujoče ledvice, je pri uporabi zdravil z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Čeprav to za zdravilo Aprovel ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic:pri dajanju zdravila Aprovel bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Aprovel pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 in ledvično boleznijo:analiza rezultatov študije z bolniki z napredovalo ledvično boleznijo kaže, da učinki irbesartana tako na ledvične kot srčnožilne dogodke niso enotni znotraj podskupin. In sicer, so bili videti manj ugodni pri ženskah in pri ne-belcih (glejte poglavje 5.1).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hiperkaliemija:kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Aprovel pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti ledvične okvare, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali odpovedi srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča stalno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Hipoglikemija: Zdravilo Aprovel lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Litij:sočasna uporaba zdravila Aprovel in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija:pri bolnikih, ki imajo aortne ali mitralne stenoze ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, je tako kot pri drugih vazodilatatorjih, potrebna posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem:bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo preko inhibicije sistema renin-angiotenzin. Zato uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva.

Splošno:pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali primarnimi ledvičnimi boleznimi, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic. Kot pri vseh antihipertenzivih, ima lahko izrazito zmanjšanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali kap.

Kot so že opazili pri zaviralcih ACE, so irbesartan in drugi antagonisti angiotenzina izrazito manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh kot pri drugih ne-temnopoltih, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost: zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pediatrična populacija: irbesartan so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, vendar trenutni podatki ne zadoščajo za podporo podaljšane uporabe pri otrocih, dokler ne bo na voljo dodatnih podatkov (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

Pomožne snovi:

Zdravilo Aprovel 150 mg filmsko obložene tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Aprovel 150 mg filmsko obložene tablete vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in drugi antihipertenzivi:drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek irbesartana; vendar pa so zdravilo Aprovel varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Aprovel (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE: Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem:na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), zviša kalij v serumu in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Litij:pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročajo o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije litija in o toksičnosti. O podobnih učinkih do sedaj poročajo pri irbesartanu zelo redko. Zato se takšne kombinacije ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija nedvoumno potrebna, se priporoča skrbno nadzorovanje serumske ravni litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila:kadar sočasno jemljemo antagoniste angiotenzina II in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (npr. selektivne COX-2 zaviralce, acetilsalicilno kislino (> 3 g dnevno) in neselektivne NSAID) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je predvsem pri starejših bolnikih treba uporabljati previdno. Bolniki morajo zaužiti primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal Cmax repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ne vpliva na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Aprovel med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Aprovel med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri upravljanju z vozili ali s stroji se mora upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V s placebom kontroliranih preskušanjih z bolniki s hipertenzijo, se celotna pogostost neželenih dogodkov med skupinama z irbesartanom (56,2%) in placebom (56,5%) ni razlikovala. Prekinitev zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila pri bolnikih z irbesartanom manj pogosta (3,3%) kot pri bolnikih s placebom (4,%). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), s spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, so poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji pri 0,5% bolnikov (to je občasno), a več kot pri placebu.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preskušanjih, v katerih je sodelovalo 1.965 bolnikov z visokim krvnim tlakom, ki so prejemali irbesartan. Učinki označeni z zvezdico (\*) se nanašajo na neželene učinke o katerih so dodatno poročali pri > 2% diabetičnih bolnikov z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo in večjim deležem kot pri placebu.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti (≥1/10); pogosti (≥1/100 do <1/10); občasni (≥1/1.000 do <1/100); redki (≥1/10.000 do <1/1.000); zelo redki (<1/10.000). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Prav tako so navedeni dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet. Ti neželeni učinki izhajajo iz spontanih poročil.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana: anemija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Neznana: preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica, anafilaktična reakcija, anafilaktični šok

Presnovne in prehranske motnje

Neznana: hiperkaliemija, hipoglikemija

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, ortostatska omotica\*

Neznana: vrtoglavica, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana: tinitus

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni

Pogosti: ortostatska hipotenzija\*

Občasni: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost/bruhanje

Občasni: driska, dispepsija/zgaga

Neznana: paragevzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: zlatenica

Neznana: hepatitis, motnje v delovanju jeter

Bolezni kože in podkožja

Neznana: levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina\*

Neznana: artralgija, mialgija (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Bolezni sečil

Neznana: motnje v delovanju ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: motnje spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost

Občasni: bolečine v prsih

Preiskave

Zelo pogosti: Hiperkaliemija\* se je pojavljala pri diabetičnih bolnikih zdravljenih z irbesartanom pogosteje kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalno ledvično funkcijo, se je hiperkaliemija (≥ 5,5 mEq/l) pojavila pri 29,4% bolnikov, ki so prejemali 300 mg irbesartana in pri 22% bolnikov v skupini s placebom. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo, se je hiperkaliemija (≥ 5,5 mEq/l) pojavila pri 46,3% bolnikov, ki so dobivali irbesartan in pri 26,3% bolnikov v placebo skupini

Pogosti: pri bolnikih zdravljenih z irbesartanom so pogosto (1,7%) opazili pomembno povečanje plazemske kreatinin kinaze. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišičnoskeletnimi pojavi.

Pri 1,7% bolnikov z visokim krvnim tlakom z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili znižanje hemoglobina\*, ki ni bilo klinično pomembno.

Pediatrična populacija

Med randomiziranim preskušanjem pri 318 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so se med 3-tedensko dvojno slepo fazo pojavili naslednji neželeni učinki: glavobol (7,9%), hipotenzija (2,2%), omotica (1,9%), kašelj (0,9%). Med 26-tedenskim odprtim obdobjem tega preskušanja so bila najpogostejša laboratorijska odstopanja zvišanje kreatinina (6,5%) in zvišanje vrednosti kreatinin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so bili 8 tednov izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan, niso odkrile toksičnosti. Kot manifestacijo prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerka se lahko pojavi tudi bradikarija. Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Aprovel niso na voljo. Bolnika se mora skrbno nadzorovati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporočeni ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila

oznaka ATC: C09CA04.

Mehanizem delovanja: irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT1). Pričakovani učinek je blokada vseh učinkov angiotenzina II, ki se prenašajo preko receptorja AT1, ne glede na izvor ali sintezno pot angiotenzina-II. Selektivni antagonistični učinek na receptorje angiotenzina II (AT1) povzroči povečanje plazemske ravni renina in angiotenzina II, in zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Na serumsko raven kalija sam irbesartan v priporočenih odmerkih ne vpliva značilno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neučinkovite metabolite. Za svojo učinkovitost irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost

*Hipertenzija*

Irbesartan znižuje krvni tlak z minimalno spremembo srčnega utripa. Zmanjšanje krvnega tlaka je odvisno od odmerka pri enkratnih dnevnih odmerkih in s tendenco doseganja platoja pri odmerkih večjih od 300 mg. Enkratni dnevni odmerki 150‑300 mg v povprečju vseskozi (npr. 24 ur po odmerku) znižajo krvni tlak v ležečem ali sedečem položaju za 8‑13/5‑8 mmHg (sistolični/diastolični) več, kot se zniža s placebom.

Največje znižanje krvnega tlaka je doseženo v 3‑6 urah po jemanju zdravila. Antihipertenzivni učinek traja najmanj 24 ur. Po 24 urah je bilo zmanjšanje krvnega tlaka 60‑70% ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva na priporočeni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila Aprovel na znižanje krvnega tlaka je viden po 1‑2 tednih, največji učinek pa nastopi 4‑6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinek se vzdržuje z dolgotrajno terapijo. Po ukinitvi terapije se krvni tlak postopno vrne na začetno vrednost. Ponovnega padca zvečanega krvnega tlaka niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, ki niso zadostno kontrolirani s samim irbesartanom, se z dodatno uvedbo nizkega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno, poleg enkrat dnevnega odmerka irbesartana, doseže nadaljnje s placebom-uravnano znižanje krvnega tlaka v celoti za 7‑10/3‑6 mmHg (sistolični/ diastolični).

Spol in starost ne vplivata na učinkovitost zdravila Aprovel. Podobno kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki z visokim krvnim tlakom izrazito slabše odzivajo na monoterapijo z irbesartanom. Kadar se irbesartan uporablja sočasno z nizkim odmerkom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), se antihipertenzivni odziv temnopoltih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa odzivu belcev.

Na serumsko sečno kislino ali z urinom izločeno sečno kislino nima klinično pomembnega učinka.

*Pediatrična populacija*

Znižanje krvnega tlaka s ciljnimi titracijskimi odmerki irbesartana 0,5 mg/kg (nizki odmerek), 1,5 mg/kg (srednji odmerek) in 4,5 mg/kg (visoki odmerek) so v 3-tedenskem obdobju ocenili pri 318 ogroženih (diabetes, družinska anamneza hipertenzije) otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let. Po koncu 3‑tedenskega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti, najnižji sistolični krvni tlak sede (SeSBP – seated systolic blood pressure), v primerjavi z izhodiščem znižala za povprečno 11,7 mmHg (nizki odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek) oz. 13,2 mmHg (visoki odmerek). Razlike med temi odmerki niso bile značilne. Korigirana povprečna sprememba najnižjega diastoličnega krvnega tlaka sede (SeDBP – seated diastolic blood pressure) je bila 3,8 mmHg (nizki odmerek), 3,2 mmHg (srednji odmerek) oz. 5,6 mmHg (visoki odmerek). V naslednjih dveh tednih so bolnike ponovno randomizirali bodisi na zdravilno učinkovino bodisi na placebo; tistim, ki so dobivali placebo, se je SeSBP zvišal za 2,4 mmHg in SeDBP za 2,0 mmHg, medtem ko se je bolnikom na vseh odmerkih irbesartana SeSBP spremenil za +0,1 mmHg in SeDBP za –0,3 mmHg (glejte poglavje 4.2).

*Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo*

Preskušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji “Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT) kaže, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvične bolezni. IDNT je bilo dvojno slepo, kontrolirano preskušanje vpliva zdravila Aprovel na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in serumskim kreatininom 1,0‑3,0 mg/dl, so raziskovali dolgotrajne učinke zdravila Aprovel (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Aprovel od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placeba, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno prejemali 2 do 4 antihipertenzive (diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa), da so dosegli ciljni krvni tlak, ki je bil ≤135/85 mmHg, ali znižanje krvnega tlaka za najmanj 10 mmHg, če je bil začetni krvni tlak >160 mmHg. V placebo skupini je doseglo ciljni krvni tlak 60% bolnikov, v skupini z irbesartanom 76% in v skupini z amlodipinom 78%. Irbesartan je pomembno znižal tveganje za primarno povezan izid podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvične bolezni (ESRD) in celokupne smrtnosti. Približno 33% bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo primarno povezan ledvični izid v primerjavi s 39% pri placebu in 41% v skupini z amlodipinom [20% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom (p = 0,024) in 23% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z amlodipinom (p = 0,006)]. Pri podrobnem proučevanju posameznih komponent primarnega izida, niso opazili učinka na celokupno smrtnost, pač pa pozitivno tendenco pri zniževanju ESRD in pomembno zmanjšanje podvojitve serumskega kreatinina.

Učinke zdravljenja so proučevali pri podskupinah, sestavljenih glede na spol, raso, starost, trajanje sladkorne bolezni, začetno vrednost krvnega tlaka, serumski kreatinin in hitrost izločanja albuminov. V podskupinah z ženskami in temnopoltimi, ki so predstavljale 32% oziroma 26% celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav je meje zaupanja ne izključujejo. V sekundarnem izidu fatalnih in nefatalnih srčnožilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost nefatalnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostost nefatalnih MI pri moških v skupini z irbesartanom, v primerjavi s placebo skupino. Pri ženskah v skupini z irbesartanom so opazili v primerjavi z ženskami v skupini z amlodipinom povečano pogostost nefatalnih MI in kapi, medtem ko se je v celotni populaciji zmanjšalo število hospitalizacij zaradi odpovedi srca. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Preskušanje delovanja irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom melitusom tipa 2 (IRMA 2), je pokazalo, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo, 300 mg irbesartana odloži napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava smrtnosti pri 590 bolnikih z diabetesom tipa 2, mikroalbuminurijo (30‑300 mg/dan) in normalno ledvično funkcijo (serumski kreatinin pri moških ≤1,5 mg/dl, pri ženskah <1,1 mg/dl). V raziskavi so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) zdravila Aprovel na napredovanje v klinično proteinurijo (hitrost izločanja albuminov z urinom -“urinary albumin excretion rate”-UAER >300 mg/dan in povečanje UAER-a najmanj za 30% začetne vrednosti). Ciljni krvni tlak je bil ≤135/85 mmHg. Po potrebi, so za doseganje načrtovanega krvnega tlaka uporabljali dodatne antihipertenzive (brez zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev za angiotenzin II in dihidropiridinskih zaviralcev kalcija). Medtem ko so dosegli v vseh skupinah podoben krvni tlak, je manj oseb v skupini z irbesartanom 300 mg (5,2%) doseglo izid izražene proteinurije, kot v placebo skupini (14,9%) ali v skupini z irbesartanom 150 mg (9,7%) in s tem pokazalo 70% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom (p = 0,0004) pri višjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Upočasnitev napredovanja v klinično proteinurijo je bila vidna že v prvih treh mesecih in se je nadaljevala preko dveletnega obdobja. V skupini s 300 mg zdravila Aprovel je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

*Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: študije absolutne biološke razpoložljivosti so dale vrednosti približno 60‑80%. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko razpoložljivost irbesartana.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53‑93 litrov.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi 14C irbesartana, prispeva 80‑85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronidom in z oksidacijo. Glavni metabolit v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z citokrom P450 encimom CYP2C9*;* izoencimCYP3A4ima zanemarljiv učinek.

Linearnost/nelinearnost

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov 10 do 600 mg. Pri odmerkih večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili nesorazmerno manjše povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije so dosežene 1,5‑2 uri po peroralni uporabi. Celokupni telesni in ledvični očistek je 157‑176 oziroma 3‑3,5 ml/min. Končni razpolovni eliminacijski čas irbesartana je 11‑15 ur. Ravnotežne koncentracije v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku enkrat-dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (<20%) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkrat-dnevnega odmerjanja. V študiji so opazili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri bolnicah z visokim krvnim tlakom. Vendar pa ni bilo nobene razlike v razpolovnem času in kopičenju irbesartana. Prilagajanje odmerka za bolnice ni potrebno. Vrednosti AUC in Cmax irbesartana so bile pri starejših osebah (≥65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18‑40 let). Vendar pa ni bilo pomembnih sprememb končnega razpolovnega časa. Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Izločanje

Irbesartan in njegovi metaboliti se izločajo tako z žolčem kot preko ledvic. Po peroralnem ali i.v. dajanju 14C irbesartana, se približno 20% radioaktivnosti izloči z urinom in preostanek z blatom. Manj kot 2% odmerka irbesartana se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko irbesartana so ocenili pri 23 hipertenzivnih otrocih po uporabi posamičnega in večkratnih dnevnih odmerkov irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg štiri tedne. Od teh 23 otrok je bilo pri 21-ih farmakokinetiko možno primerjati s farmakokinetiko pri odraslih (dvanajst otrok starejših od 12 let, devet otrok starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bili Cmax, AUC in očistek primerljivi tistim pri odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana (18%) v plazmi.

Ledvična okvara

Farmakokinetični parametri irbesartana pri bolnikih z ledvično okvaro ali tistih na hemodializi, niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z lažjo do srednjo cirozo, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni.

Raziskave z bolniki s hudo jetrno okvaro niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti, so visoki odmerki irbesartana (≥250 mg/kg/dan pri podganah in ≥100 mg/kg/dan pri makako opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo visoki odmerki irbesartana (≥500 mg/kg/dan) so pri podganah in makako opicah sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so sekundarne hipotenzivnim učinkom zdravila, ki vodi do zmanjšanega pretoka v ledvicah. Poleg tega je irbesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah pri ≥90 mg/kg/dan, pri makako opicah pri ≥10 mg/kg/dan). Za vse te spremembe se domneva, da so posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Za terapevtske odmerke pri človeku kaže, da je hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih telesc, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča z mlekom doječih podgan.

Poskusi na živalih z irbesartanom kažejo pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, razširjen sečevod ali podkožne edeme), ki izginejo po rojstvu. Pri zajčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, pomembno toksičnih za samico, vključno s smrtjo. Pri podganah ali zajcih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

premreženi natrijev karmelozat

hipromeloza

silicijev dioksid

magnezijev stearat

Filmska obloga:

laktoza monohidrat

hipromeloza

titanov dioksid

makrogol 3000

karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 84 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 90 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 98 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek .

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. avgust 1997  
Datum zadnjega podaljšanja: 27. avgust 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 300 mg filmsko obložene tablete.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg irbesartana.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 102,00 mg laktoze monohidrata na filmsko obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete.

Bele do belkaste barve, bikonveksne in ovalne oblike z oznako srca na eni strani in vtisnjeno številko 2873 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aprovel je indicirano pri odraslih za zdravljenje esencialne hipertenzije.

Prav tako je indicirano za zdravljenje ledvične bolezni pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in diabetesom tipa 2, kot del antihipertenzivnega režima zdravljenja z zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek je 150 mg enkrat na dan, s hrano ali brez. Na splošno zagotavlja odmerek 150 mg zdravila Aprovel enkrat na dan boljši 24 urni nadzor krvnega tlaka kot 75 mg. Vendar pa je treba pretehtati možnost uvajanja zdravljenja s 75 mg, zlasti pri bolnikih na hemodializi in starejših od 75 let.

Pri bolnikih, kjer enkratni dnevni odmerek 150 mg zdravila Aprovel ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, se lahko odmerek poveča na 300 mg ali uvede dodatni antihipertenziv (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). In sicer, se je pri dodatni uvedbi diuretika, kot je hidroklorotiazid, pokazal sinergistični učinek z zdravilom Aprovel (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 moramo zdravljenje začeti z enkratnim dnevnim odmerkom 150 mg irbesartana in ga postopno povečevati do 300 mg enkrat dnevno, kar je priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje ledvične bolezni.

Koristi zdravljenja z zdravilom Aprovel za ledvice pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 so pokazale študije, kjer so irbesartan uporabljali dodatno z drugimi antihipertenzivi, potrebnimi za doseganje ciljnega krvnega tlaka (glejte poglavja 4.3, 4.4,.4.5 in 5.1).

Posebne skupine bolnikov

*Ledvična okvara*

Bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih na hemodializi se mora pretehtati možnost uporabe nižjega začetnega odmerka (75 mg) (glejte poglavje 4.4).

*Jetrna okvara*

Bolnikom z lažjo do srednje težko jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

*Starejši bolniki*

Čeprav je treba pretehtati možnost uporabe začetnega odmerka 75 mg pri bolnikih starejših od 75 let, običajno pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno.

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Aprovel pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2 vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Aprovel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m2) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zmanjšan intravaskularni volumen:pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen krvi in/ali pomanjkanje natrija zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, omejevanja vnosa soli s hrano, driske ali bruhanja, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti po prvem odmerku. Ta stanja se mora korigirati, preden se uporabi zdravilo Aprovel.

Renovaskularna hipertenzija:pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije ene same delujoče ledvice, je pri uporabi zdravil z vplivom na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Čeprav to za zdravilo Aprovel ni dokazano, je treba podobne učinke pričakovati pri antagonistih receptorjev za angiotenzin II.

Ledvična okvara in presaditev ledvic:pri dajanju zdravila Aprovel bolnikom s prizadeto ledvično funkcijo se priporoča redno nadzorovanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Glede uporabe zdravila Aprovel pri bolnikih po nedavni presaditvi ledvic ni nobenih izkušenj.

Bolniki z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2 in ledvično boleznijo:analiza rezultatov študije z bolniki z napredovalo ledvično boleznijo kaže, da učinki irbesartana tako na ledvične kot srčnožilne dogodke niso enotni znotraj podskupin. In sicer, so bili videti manj ugodni pri ženskah in pri ne-belcih (glejte poglavje 5.1).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): dvojna blokada RAAS s kombinacijo zdravila Aprovel in aliskirena ni priporočljiva, ker obstaja večje tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in spremembe delovanja ledvic. Uporaba zdravila Aprovel v kombinaciji z aliskirenom je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m2) (glejte poglavje 4.5).

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Hiperkaliemija:kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko tudi med zdravljenjem z zdravilom Aprovel pojavi hiperkaliemija, zlasti ob prisotnosti ledvične okvare, izrazite proteinurije zaradi diabetične ledvične bolezni in/ali odpovedi srca. Pri ogroženih bolnikih se priporoča stalno spremljanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Hipoglikemija: Zdravilo Aprovel lahko povzroči hipoglikemijo, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom ali antidiabetičnimi zdravili, je treba razmisliti o ustreznem nadzoru glukoze v krvi; potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali antidiabetičnih zdravil, če je indicirano (glejte poglavje 4.5).

Litij:sočasna uporaba zdravila Aprovel in litija ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija:pri bolnikih, ki imajo aortne ali mitralne stenoze ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo, je tako kot pri drugih vazodilatatorjih, potrebna posebna previdnost.

Primarni aldosteronizem:bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo preko inhibicije sistema renin-angiotenzin. Zato uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva.

Splošno:pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolniki s hudim kongestivnim srčnim odpovedovanjem ali primarnimi ledvičnimi boleznimi, vključno s stenozo ledvične arterije), je zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonisti angiotenzina II, ki vplivajo na ta sistem, povezano z akutno hipotenzijo, azotemijo, oligurijo ali v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic (glejte poglavje 4.5). Kot pri vseh antihipertenzivih, ima lahko izrazito zmanjšanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo za posledico miokardni infarkt ali kap.

Kot so že opazili pri zaviralcih ACE, so irbesartan in drugi antagonisti angiotenzina izrazito manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih ljudeh kot pri drugih ne-temnopoltih, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih z visokim krvnim tlakom (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost: zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pediatrična populacija: irbesartan so raziskovali pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, vendar trenutni podatki ne zadoščajo za podporo podaljšane uporabe pri otrocih, dokler ne bo na voljo dodatnih podatkov (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

Pomožne snovi:

Zdravilo Aprovel 300 mg filmsko obložene tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Aprovel 300 mg filmsko obložene tablete vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki in drugi antihipertenzivi:drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek irbesartana; vendar pa so zdravilo Aprovel varno uporabljali z drugimi antihipertenzivi, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov z dolgotrajnim delovanjem in tiazidnimi diuretiki. Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov lahko povzroči zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Aprovel (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vsebujejo aliskiren ali zaviralci ACE: podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem:na podlagi izkušenj z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin), zviša kalij v serumu in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Litij:pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze poročajo o reverzibilnem povečanju serumske koncentracije litija in o toksičnosti. O podobnih učinkih do sedaj poročajo pri irbesartanu zelo redko. Zato se takšne kombinacije ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če je takšna kombinacija nedvoumno potrebna, se priporoča skrbno nadzorovanje serumske ravni litija.

Nesteroidna protivnetna zdravila:kadar sočasno jemljemo antagoniste angiotenzina II in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (npr. selektivne COX-2 zaviralce, acetilsalicilno kislino (> 3 g dnevno) in neselektivne NSAID) lahko oslabi antihipertenzivni učinek.

Kot z zaviralci ACE, sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAID lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, in zvišanje kalija v plazmi, predvsem pri bolnikih z obstoječim oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je predvsem pri starejših bolnikih treba uporabljati previdno. Bolniki morajo zaužiti primerno količino tekočine in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo redno spremljanje delovanja ledvic.

Repaglinid: irbesartan lahko zavira OATP1B1. V eni klinični študiji so poročali, da je irbesartan, uporabljen 1 uro pred repaglinidom (substratom OATP1B1), povečal Cmax repaglinida za 1,8-krat in njegovo AUC za 1,3-krat. V drugi študiji pa med sočasno uporabo teh dveh zdravil niso poročali o pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil, kakršno je repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Dodatni podatki o medsebojnem delovanju z irbesartanom: v kliničnih študijah hidroklorotiazid ne vpliva na farmakokinetiko irbesartana. Presnova irbesartana večinoma poteka preko CYP2C9 in v manjšem obsegu z glukuronidacijo. Opazili niso nobenih pomembnih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasni uporabi irbesartana in varfarina, zdravila, ki se presnavlja preko CYP2C9. Vpliva CYP2C9 induktorjev, kot je rifampicin, na farmakokinetiko irbesartana niso proučevali. Farmakokinetika digoksina se ob sočasnem dajanju irbesartana ni spremenila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Aprovel med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Aprovel med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim profilom varnosti. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

Ni znano, ali se irbesartan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje irbesartana ali njegovih presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Irbesartan ni vplival na plodnost podgan in njihovih potomcev v odmerkih, ki so povzročili prve znake toksičnih učinkov pri starših (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnih lastnosti ni verjetno, da bi irbesartan poslabšal sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri upravljanju z vozili ali s stroji se mora upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

V s placebom kontroliranih preskušanjih z bolniki s hipertenzijo, se celotna pogostost neželenih dogodkov med skupinama z irbesartanom (56,2%) in placebom (56,5%) ni razlikovala. Prekinitev zaradi kateregakoli kliničnega ali laboratorijskega neželenega dogodka je bila pri bolnikih z irbesartanom manj pogosta (3,3%) kot pri bolnikih s placebom (4,%). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z velikostjo odmerka (v mejah priporočenega odmerjanja), s spolom, starostjo, raso ali trajanjem zdravljenja.

Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalnim delovanjem ledvic, so poročali o ortostatski omotici in ortostatski hipotenziji pri 0,5% bolnikov (to je občasno), a več kot pri placebu.

Sledeča tabela predstavlja neželene učinke zdravila o katerih so poročali v s placebom kontroliranih preskušanjih, v katerih je sodelovalo 1.965 bolnikov z visokim krvnim tlakom, ki so prejemali irbesartan. Učinki označeni z zvezdico (\*) se nanašajo na neželene učinke o katerih so dodatno poročali pri > 2% diabetičnih bolnikov z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo in večjim deležem kot pri placebu.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti (≥1/10); pogosti (≥1/100 do <1/10); občasni (≥1/1.000 do <1/100); redki (≥1/10.000 do <1/1.000); zelo redki (<1/10.000). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v zaporedju padajoče resnosti.

Prav tako so navedeni dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali po pridobitvi dovoljenja za promet. Ti neželeni učinki izhajajo iz spontanih poročil.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neznana: anemija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema

Neznana: preobčutljivostne reakcije, kot so angioedem, izpuščaj, koprivnica, anafilaktična reakcija, anafilaktični šok

Presnovne in prehranske motnje

Neznana: hiperkaliemija, hipoglikemija

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, ortostatska omotica\*

Neznana: vrtoglavica, glavobol

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana: tinitus

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija

Žilne bolezni

Pogosti: ortostatska hipotenzija\*

Občasni: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: kašelj

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost/bruhanje

Občasni: driska, dispepsija/zgaga

Neznana: paragevzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: zlatenica

Neznana: hepatitis, motnje v delovanju jeter

Bolezni kože in podkožja

Neznana: levkocitoklastični vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina\*

Neznana: artralgija, mialgija (v nekaterih primerih sta bili povezani z zvišanjem ravni kreatin-kinaze v plazmi), mišični krči

Bolezni sečil

Neznana: motnje v delovanju ledvic, vključno s primeri odpovedi ledvic pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: motnje spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost

Občasni: bolečine v prsih

Preiskave

Zelo pogosti: Hiperkaliemija\* se je pojavljala pri diabetičnih bolnikih zdravljenih z irbesartanom pogosteje kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom z mikroalbuminurijo in normalno ledvično funkcijo, se je hiperkaliemija (≥ 5,5 mEq/l) pojavila pri 29,4% bolnikov, ki so prejemali 300 mg irbesartana in pri 22% bolnikov v skupini s placebom. Pri diabetičnih bolnikih z visokim krvnim tlakom s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo, se je hiperkaliemija (≥ 5,5 mEq/l) pojavila pri 46,3% bolnikov, ki so dobivali irbesartan in pri 26,3% bolnikov v placebo skupini

Pogosti: pri bolnikih zdravljenih z irbesartanom so pogosto (1,7%) opazili pomembno povečanje plazemske kreatinin kinaze. Nobeno od teh povečanj ni bilo povezano s prepoznavnimi kliničnimi mišičnoskeletnimi pojavi.

Pri 1,7% bolnikov z visokim krvnim tlakom z napredovalo diabetično ledvično boleznijo, ki so jih zdravili z irbesartanom, so opazili znižanje hemoglobina\*, ki ni bilo klinično pomembno.

Pediatrična populacija

Med randomiziranim preskušanjem pri 318 hipertenzivnih otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let, so se med 3-tedensko dvojno slepo fazo pojavili naslednji neželeni učinki: glavobol (7,9%), hipotenzija (2,2%), omotica (1,9%), kašelj (0,9%). Med 26-tedenskim odprtim obdobjem tega preskušanja so bila najpogostejša laboratorijska odstopanja zvišanje kreatinina (6,5%) in zvišanje vrednosti kreatinin-kinaze (CK) pri 2% otrok.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje pri odraslih, ki so bili 8 tednov izpostavljeni odmerkom do 900 mg/dan, niso odkrile toksičnosti. Kot manifestacijo prevelikega odmerjanja je najverjetneje pričakovati hipotenzijo in tahikardijo; zaradi prevelikega odmerka se lahko pojavi tudi bradikarija. Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Aprovel niso na voljo. Bolnika se mora skrbno nadzorovati, zdravljenje pa mora biti simptomatsko in podporno. Priporočeni ukrepi vključujejo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju prevelikega odmerjanja. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila

oznaka ATC: C09CA04.

Mehanizem delovanja: irbesartan je močan, peroralno delujoč, selektivni antagonist receptorjev za angiotenzin II (tip AT1). Pričakovani učinek je blokada vseh učinkov angiotenzina II, ki se prenašajo preko receptorja AT1, ne glede na izvor ali sintezno pot angiotenzina-II. Selektivni antagonistični učinek na receptorje angiotenzina II (AT1) povzroči povečanje plazemske ravni renina in angiotenzina II, in zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona. Na serumsko raven kalija sam irbesartan v priporočenih odmerkih ne vpliva značilno. Irbesartan ne zavira ACE (kininaze-II), to je encima, ki tvori angiotenzin II in tudi razgrajuje bradikinin v neučinkovite metabolite. Za svojo učinkovitost irbesartan ne potrebuje metabolične aktivacije.

Klinična učinkovitost

*Hipertenzija*

Irbesartan znižuje krvni tlak z minimalno spremembo srčnega utripa. Zmanjšanje krvnega tlaka je odvisno od odmerka pri enkratnih dnevnih odmerkih in s tendenco doseganja platoja pri odmerkih večjih od 300 mg. Enkratni dnevni odmerki 150‑300 mg v povprečju vseskozi (npr. 24 ur po odmerku) znižajo krvni tlak v ležečem ali sedečem položaju za 8‑13/5‑8 mmHg (sistolični/diastolični) več, kot se zniža s placebom.

Največje znižanje krvnega tlaka je doseženo v 3‑6 urah po jemanju zdravila. Antihipertenzivni učinek traja najmanj 24 ur. Po 24 urah je bilo zmanjšanje krvnega tlaka 60‑70% ustreznega največjega diastoličnega in sistoličnega odziva na priporočeni odmerek. Enkratno dnevno odmerjanje 150 mg povzroči podoben celoten in povprečni 24-urni odziv kot dvakrat dnevno odmerjanje istega celotnega odmerka.

Učinek zdravila Aprovel na znižanje krvnega tlaka je viden po 1‑2 tednih, največji učinek pa nastopi 4‑6 tednov po začetku zdravljenja. Antihipertenzivni učinek se vzdržuje z dolgotrajno terapijo. Po ukinitvi terapije se krvni tlak postopno vrne na začetno vrednost. Ponovnega padca zvečanega krvnega tlaka niso opazili.

Učinki irbesartana in tiazidnih diuretikov na zniževanje krvnega tlaka se seštevajo. Pri bolnikih, ki niso zadostno kontrolirani s samim irbesartanom, se z dodatno uvedbo nizkega odmerka hidroklorotiazida (12,5 mg) enkrat dnevno, poleg enkrat dnevnega odmerka irbesartana, doseže nadaljnje s placebom-uravnano znižanje krvnega tlaka v celoti za 7‑10/3‑6 mmHg (sistolični/ diastolični).

Spol in starost ne vplivata na učinkovitost zdravila Aprovel. Podobno kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, se temnopolti bolniki z visokim krvnim tlakom izrazito slabše odzivajo na monoterapijo z irbesartanom. Kadar se irbesartan uporablja sočasno z nizkim odmerkom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), se antihipertenzivni odziv temnopoltih bolnikov z visokim krvnim tlakom približa odzivu belcev.

Na serumsko sečno kislino ali z urinom izločeno sečno kislino nima klinično pomembnega učinka.

*Pediatrična populacija*

Znižanje krvnega tlaka s ciljnimi titracijskimi odmerki irbesartana 0,5 mg/kg (nizki odmerek), 1,5 mg/kg (srednji odmerek) in 4,5 mg/kg (visoki odmerek) so v 3-tedenskem obdobju ocenili pri 318 ogroženih (diabetes, družinska anamneza hipertenzije) otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 16 let. Po koncu 3‑tedenskega obdobja se je primarna spremenljivka učinkovitosti, najnižji sistolični krvni tlak sede (SeSBP – seated systolic blood pressure), v primerjavi z izhodiščem znižala za povprečno 11,7 mmHg (nizki odmerek), 9,3 mmHg (srednji odmerek) oz. 13,2 mmHg (visoki odmerek). Razlike med temi odmerki niso bile značilne. Korigirana povprečna sprememba najnižjega diastoličnega krvnega tlaka sede (SeDBP – seated diastolic blood pressure) je bila 3,8 mmHg (nizki odmerek), 3,2 mmHg (srednji odmerek) oz. 5,6 mmHg (visoki odmerek). V naslednjih dveh tednih so bolnike ponovno randomizirali bodisi na zdravilno učinkovino bodisi na placebo; tistim, ki so dobivali placebo, se je SeSBP zvišal za 2,4 mmHg in SeDBP za 2,0 mmHg, medtem ko se je bolnikom na vseh odmerkih irbesartana SeSBP spremenil za +0,1 mmHg in SeDBP za –0,3 mmHg (glejte poglavje 4.2).

*Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z ledvično boleznijo*

Preskušanje irbesartana pri diabetični nefropatiji “Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" (IDNT) kaže, da irbesartan pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco in izraženo proteinurijo zmanjša napredovanje ledvične bolezni. IDNT je bilo dvojno slepo, kontrolirano preskušanje vpliva zdravila Aprovel na obolevnost in smrtnost v primerjavi z amlodipinom in placebom. Pri 1.715 bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom tipa 2, proteinurijo ≥ 900 mg/dan in serumskim kreatininom 1,0‑3,0 mg/dl, so raziskovali dolgotrajne učinke zdravila Aprovel (povprečje 2,6 let) na napredovanje ledvične bolezni in na celokupno smrtnost. Bolnikom so postopoma povečevali odmerek zdravila Aprovel od 75 mg do vzdrževalnega odmerka 300 mg, odmerek amlodipina od 2,5 do 10 mg, oziroma placeba, kot so ga prenesli. V vseh zdravljenih skupinah so bolniki običajno prejemali 2 do 4 antihipertenzive (diuretike, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce adrenergičnih receptorjev alfa), da so dosegli ciljni krvni tlak, ki je bil ≤135/85 mmHg, ali znižanje krvnega tlaka za najmanj 10 mmHg, če je bil začetni krvni tlak >160 mmHg. V placebo skupini je doseglo ciljni krvni tlak 60% bolnikov, v skupini z irbesartanom 76% in v skupini z amlodipinom 78%. Irbesartan je pomembno znižal tveganje za primarno povezan izid podvojitve serumskega kreatinina, zadnje faze ledvične bolezni (ESRD) in celokupne smrtnosti. Približno 33% bolnikov v skupini z irbesartanom je doseglo primarno povezan ledvični izid v primerjavi s 39% pri placebu in 41% v skupini z amlodipinom [20% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom (p = 0,024) in 23% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z amlodipinom (p = 0,006)]. Pri podrobnem proučevanju posameznih komponent primarnega izida, niso opazili učinka na celokupno smrtnost, pač pa pozitivno tendenco pri zniževanju ESRD in pomembno zmanjšanje podvojitve serumskega kreatinina.

Učinke zdravljenja so proučevali pri podskupinah, sestavljenih glede na spol, raso, starost, trajanje sladkorne bolezni, začetno vrednost krvnega tlaka, serumski kreatinin in hitrost izločanja albuminov. V podskupinah z ženskami in temnopoltimi, ki so predstavljale 32% oziroma 26% celotne preiskovane populacije, ni bila dokazana koristnost irbesartana za ledvice, čeprav je meje zaupanja ne izključujejo. V sekundarnem izidu fatalnih in nefatalnih srčnožilnih dogodkov med tremi skupinami celotne populacije ni bilo razlik, čeprav je bilo opaziti povečano pogostost nefatalnih MI (miokardni infarkt) pri ženskah in zmanjšano pogostost nefatalnih MI pri moških v skupini z irbesartanom, v primerjavi s placebo skupino. Pri ženskah v skupini z irbesartanom so opazili v primerjavi z ženskami v skupini z amlodipinom povečano pogostost nefatalnih MI in kapi, medtem ko se je v celotni populaciji zmanjšalo število hospitalizacij zaradi odpovedi srca. Za te ugotovitve pri ženskah niso našli ustrezne razlage.

Preskušanje delovanja irbesartana na mikroalbuminurijo pri bolnikih z visokim krvnim tlakom z diabetesom melitusom tipa 2 (IRMA 2), je pokazalo, da pri bolnikih z mikroalbuminurijo, 300 mg irbesartana odloži napredovanje do izražene proteinurije. IRMA 2 je dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava smrtnosti pri 590 bolnikih z diabetesom tipa 2, mikroalbuminurijo (30‑300 mg/dan) in normalno ledvično funkcijo (serumski kreatinin pri moških ≤1,5 mg/dl, pri ženskah <1,1 mg/dl). V raziskavi so proučevali dolgotrajne učinke (2 leti) zdravila Aprovel na napredovanje v klinično proteinurijo (hitrost izločanja albuminov z urinom -“urinary albumin excretion rate”-UAER >300 mg/dan in povečanje UAER-a najmanj za 30% začetne vrednosti). Ciljni krvni tlak je bil ≤135/85 mmHg. Po potrebi, so za doseganje načrtovanega krvnega tlaka uporabljali dodatne antihipertenzive (brez zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev za angiotenzin II in dihidropiridinskih zaviralcev kalcija). Medtem ko so dosegli v vseh skupinah podoben krvni tlak, je manj oseb v skupini z irbesartanom 300 mg (5,2%) doseglo izid izražene proteinurije, kot v placebo skupini (14,9%) ali v skupini z irbesartanom 150 mg (9,7%) in s tem pokazalo 70% relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi s placebom (p = 0,0004) pri višjem odmerku. V prvih treh mesecih zdravljenja niso opazili spremljajočega izboljšanja hitrosti glomerularne filtracije (GFR). Upočasnitev napredovanja v klinično proteinurijo je bila vidna že v prvih treh mesecih in se je nadaljevala preko dveletnega obdobja. V skupini s 300 mg zdravila Aprovel je bila pogostejša (34%) regresija na normoalbuminurijo (<30 mg/dan), kot v placebo skupini (21%).

*Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Irbesartan se po peroralni uporabi dobro absorbira: študije absolutne biološke razpoložljivosti so dale vrednosti približno 60‑80%. Sočasen vnos hrane ne vpliva pomembno na biološko razpoložljivost irbesartana.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je približno 96%, z zanemarljivo vezavo na krvne celice. Volumen porazdelitve je 53‑93 litrov.

Biotransformacija

Po peroralni ali intravenski uporabi 14C irbesartana, prispeva 80‑85% radioaktivnosti v plazemskem obtoku nespremenjeni irbesartan. Irbesartan se presnavlja v jetrih s konjugacijo z glukuronidom in z oksidacijo. Glavni metabolit v obtoku je irbesartan glukuronid (približno 6%). *In vitro* študije kažejo, da se irbesartan primarno oksidira z citokrom P450 encimom CYP2C9*;* izoencimCYP3A4ima zanemarljiv učinek.

Lineranost/nelinearnost

Irbesartan kaže linearno in z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v razponu odmerkov 10 do 600 mg. Pri odmerkih večjih od 600 mg (dvakrat več od priporočenega odmerka), so opazili nesorazmerno manjše povečanje peroralne absorpcije; mehanizem tega pojava ni pojasnjen. Največje plazemske koncentracije so dosežene 1,5‑2 uri po peroralni uporabi. Celokupni telesni in ledvični očistek je 157‑176 oziroma 3‑3,5 ml/min. Končni razpolovni eliminacijski čas irbesartana je 11‑15 ur. Ravnotežne koncentracije v plazmi so dosežene v 3 dneh po začetku enkrat-dnevnega režima odmerjanja. Omejeno kopičenje irbesartana (<20%) v plazmi so opazili ob ponovitvah enkrat-dnevnega odmerjanja. V študiji so opazili nekoliko večjo koncentracijo irbesartana pri bolnicah z visokim krvnim tlakom. Vendar pa ni bilo nobene razlike v razpolovnem času in kopičenju irbesartana. Prilagajanje odmerka za bolnice ni potrebno. Vrednosti AUC in Cmax irbesartana so bile pri starejših osebah (≥65 let) nekoliko večje kot pri mlajših (18‑40 let). Vendar pa ni bilo pomembnih sprememb končnega razpolovnega časa. Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Izločanje

Irbesartan in njegovi metaboliti se izločajo tako z žolčem kot preko ledvic. Po peroralnem ali i.v. dajanju 14C irbesartana, se približno 20% radioaktivnosti izloči z urinom in preostanek z blatom. Manj kot 2% odmerka irbesartana se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko irbesartana so ocenili pri 23 hipertenzivnih otrocih po uporabi posamičnega in večkratnih dnevnih odmerkov irbesartana (2 mg/kg) do največjega dnevnega odmerka 150 mg štiri tedne. Od teh 23 otrok je bilo pri 21-ih farmakokinetiko možno primerjati s farmakokinetiko pri odraslih (dvanajst otrok starejših od 12 let, devet otrok starih od 6 do 12 let). Rezultati so pokazali, da so bili Cmax, AUC in očistek primerljivi tistim pri odraslih, ki so dobivali 150 mg irbesartana na dan. Po ponavljajočem odmerjanju enkrat na dan so ugotovili omejeno kopičenje irbesartana (18%) v plazmi.

Ledvična okvara

Farmakokinetični parametri irbesartana pri bolnikih z ledvično okvaro ali tistih na hemodializi, niso pomembno spremenjeni. Irbesartan se s hemodializo ne odstranjuje.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z lažjo do srednjo cirozo, farmakokinetični parametri irbesartana niso pomembno spremenjeni.

Raziskave z bolniki s hudo jetrno okvaro niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri klinično relevantnih odmerkih ni bilo dokazov o abnormalni sistemski ali na določen organ usmerjeni toksičnosti. V nekliničnih raziskavah o varnosti, so visoki odmerki irbesartana (≥250 mg/kg/dan pri podganah in ≥100 mg/kg/dan pri makako opicah) povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit). Zelo visoki odmerki irbesartana (≥500 mg/kg/dan) so pri podganah in makako opicah sprožili degenerativne spremembe v ledvicah (kot so intersticijski nefritis, razširitev tubulov, bazofilni tubuli, povečana plazemska koncentracija sečnine in kreatinina), za katere domnevajo, da so sekundarne hipotenzivnim učinkom zdravila, ki vodi do zmanjšanega pretoka v ledvicah. Poleg tega je irbesartan sprožil hiperplazijo/hipertrofijo jukstaglomerulnih celic (pri podganah pri ≥90 mg/kg/dan, pri makako opicah pri ≥10 mg/kg/dan). Za vse te spremembe se domneva, da so posledica farmakološkega delovanja irbesartana. Za terapevtske odmerke pri človeku kaže, da je hiperplazija/hipertrofija ledvičnih jukstaglomerulnih celic brez pomena.

O mutagenosti, klastogenosti ali karcinogenosti ni nobenih dokazov.

V študijah pri samcih in samicah podgan plodnost in sposobnost razmnoževanja nista bili prizadeti niti pri peroralnih odmerkih irbesartana, ki so pri starših povzročili toksične učinke (od 50 do 650 mg/kg/dan), vključno s pogini pri največjih odmerkih. Pomembnih učinkov na število rumenih telesc, nidacijo ali preživetje zarodkov niso opazili. Irbesartan ni vplival na preživetje, razvoj ali sposobnost razmnoževanja potomcev. V študijah pri živalih so v zarodkih podgan in kunčjih samic odkrili z radioaktivnim izotopom označen irbesartan. Irbesartan se izloča z mlekom doječih podgan.

Poskusi na živalih z irbesartanom kažejo pri podganjih zarodkih prehodne toksične učinke (povečanje ledvično-medenične votline, razširjen sečevod ali podkožne edeme), ki izginejo po rojstvu. Pri zajčjih samicah so opazili splav ali zgodnjo resorpcijo pri odmerkih, pomembno toksičnih za samico, vključno s smrtjo. Pri podganah ali zajcih niso opazili teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

premreženi natrijev karmelozat

hipromeloza

silicijev dioksid

magnezijev stearat

Filmska obloga:

laktoza monohidrat

hipromeloza

titanov dioksid

makrogol 3000

karnauba vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatle s 14 filmsko obloženimi tabletami v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 28 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 84 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 90 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle z 98 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija.

Škatle s 56 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminija za enkratni odmerek .

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/97/046/026-030  
EU/1/97/046/033  
EU/1/97/046/036  
EU/1/97/046/039

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. avgust 1997  
Datum zadnjega podaljšanja: 27. avgust 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/

**PRILOGA II**

**A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

Chinoin Private Co. Ltd.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyhaz  
Madžarska

SANOFI-AVENTIS, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09

17404 Riells i Viabrea (Girona)

Španija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

* **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in v vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

* **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

DODATEK III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 75 mg tablete

irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje: irbesartan 75 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet

28 tablet

56 tablet

56 x 1 tableta

98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILa

Peroralna uporaba. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/046/010 - 14 tablet

EU/1/97/046/001 - 28 tablet

EU/1/97/046/002 - 56 tablet

EU/1/97/046/013 - 56 x 1 tableta

EU/1/97/046/003 - 98 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. Podatki v Braillovi pisavi

Aprovel 75 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 75 mg tablete

irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 98 tablet:

Pon  
Tor  
Sre  
Čet  
Pet  
Sob  
Ned

56 x 1 tableta:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 150 mg tablete

irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje: irbesartan 150 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet

28 tablet

56 tablet

56 x 1 tableta

98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILa

Peroralna uporaba. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/046/011 - 14 tablet

EU/1/97/046/004 - 28 tablet

EU/1/97/046/005 - 56 tablet

EU/1/97/046/014 - 56 x 1 tableta

EU/1/97/046/006 - 98 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. Podatki v Braillovi pisavi

Aprovel 150 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 150 mg tablete

irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 98 tablet:

Pon  
Tor  
Sre  
Čet  
Pet  
Sob  
Ned

56 x 1 tableta:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 300 mg tablete

irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje: irbesartan 300 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet

28 tablet

56 tablet

56 x 1 tableta

98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILa

Peroralna uporaba. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/046/012 - 14 tablet

EU/1/97/046/007 - 28 tablet

EU/1/97/046/008 - 56 tablet

EU/1/97/046/015 - 56 x 1 tableta

EU/1/97/046/009 - 98 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. Podatki v Braillovi pisavi

Aprovel 300 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 300 mg tablete

irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 98 tablet:

Pon  
Tor  
Sre  
Čet  
Pet  
Sob  
Ned

56 x 1 tableta:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 75 mg filmsko obložene tablete

irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje: irbesartan 75 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet  
28 tablet  
30 tablet  
56 tablet  
56 x 1 tableta  
84 tablet  
90 tablet  
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/046/016 - 14 tablet

EU/1/97/046/017 - 28 tablet  
EU/1/97/046/034 - 30 tablet

EU/1/97/046/018 - 56 tablet

EU/1/97/046/019 - 56 x 1 tableta

EU/1/97/046/031 - 84 tablet  
EU/1/97/046/037 - 90 tablet

EU/1/97/046/020 - 98 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. Podatki v Braillovi pisavi

Aprovel 75 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 75 mg tablete

irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablet:

Pon  
Tor  
Sre  
Čet  
Pet  
Sob  
Ned

30 - 56 x 1 - 90 tablet:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 150 mg filmsko obložene tablete

irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje: irbesartan 150 mg. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet  
28 tablet  
30 tablet  
56 tablet  
56 x 1 tableta  
84 tablet  
90 tablet  
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/046/021 - 14 tablet

EU/1/97/046/022 - 28 tablet  
EU/1/97/046/035 - 30 tablet

EU/1/97/046/023 - 56 tablet

EU/1/97/046/024 - 56 x 1 tableta

EU/1/97/046/032 - 84 tablet  
EU/1/97/046/038 - 90 tablet

EU/1/97/046/025 - 98 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. Podatki v Braillovi pisavi

Aprovel 150 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 150 mg tablete

irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablet:

Pon  
Tor  
Sre  
Čet  
Pet  
Sob  
Ned

30 - 56 x 1 - 90 tablet:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 300 mg filmsko obložene tablete

irbesartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje: irbesartan 300 mg

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet  
28 tablet  
30 tablet  
56 tablet  
56 x 1 tableta  
84 tablet  
90 tablet  
98 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/97/046/026 - 14 tablet

EU/1/97/046/027 - 28 tablet  
EU/1/97/046/036 - 30 tablet

EU/1/97/046/028 - 56 tablet

EU/1/97/046/029 - 56 x 1 tableta

EU/1/97/046/033 - 84 tablet  
EU/1/97/046/039 - 90 tablet

EU/1/97/046/030 - 98 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. Podatki v Braillovi pisavi

Aprovel 300 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Aprovel 300 mg tablete

irbesartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis groupe

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablet:

Pon  
Tor  
Sre  
Čet  
Pet  
Sob  
Ned

30 - 56 x 1 - 90 tablet:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

**Aprovel** **75** **mg tablete**

irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

* Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
* Če imate dodatna vprašanja, se posvetujete z zdravnikom ali farmacevtom.
* Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
* Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Aprovel in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aprovel

3. Kako jemati zdravilo Aprovel

4. Možni neželeni učinki

5. Shranjevanje zdravila Aprovel

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Aprovel in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Aprovel spada v skupino zdravil, ki so znana kot antagonisti angiotenzina-II. Angiotenzin‑II je snov, ki nastaja v telesu in z vezavo na receptorje v krvnih žilah povzroči oženje žil ter posledično zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Aprovel preprečuje vezavo angiotenzina-II na te receptorje in tako sprošča krvne žile ter znižuje krvni tlak. Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 zdravilo Aprovel upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Aprovel uporabljamo pri odraslih bolnikih:

* za zdravljenje visokegaa krvnega tlaka (*primarne hipertenzije*).
* za zaščito ledvic pri bolnikih z visokim krvnim tlakom, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2 in laboratorijsko potrjeno okvaro delovanja ledvic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aprovel

Ne jemljite zdravila Aprovel

* če ste **alergični** na irbesartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
* če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Aprovel se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
* **če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic** in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Aprovel se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od spodaj navedenega:

* če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko.**
* če imate **težave z ledvicami.**
* če imate **težave s srcem.**
* če zdravilo Aprovel jemljete zaradi **diabetične bolezni ledvic**. V tem primeru bo zdravnik morda moral redno opravljati krvne preiskave, še posebej tiste, s katerimi bo v primeru slabega delovanja ledvic spremljal vrednosti kalija v krvi.
* če se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni.
* če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik.**
* če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
* zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
* aliskiren.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom “Ne jemljite zdravila Aprovel”.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva. Zdravila Aprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker varnost in učinkovitost še nista bili popolnoma ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo Aprovel

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali, ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali uporabiti druge previdnostne ukrepe:

Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila Aprovel" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

* dodatke kalija
* nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
* zdravila, ki varčujejo s kalijem (kot so nekateri diuretiki)
* zdravila, ki vsebujejo litij
* repaglinid (zdravilo, ki se uporablja za znižanje ravni sladkorja v krvi)

Če jemljete zdravila proti bolečinam iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil, se učinek irbesartana lahko zmanjša.

Zdravilo Aprovel skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Aprovel lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Aprovel prekinete, še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili, in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva. Zdravila Aprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite zdravnika, če dojite ali boste začeli dojiti. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Aprovel ni priporočljivo. Če nameravate dojiti, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Verjetnost, da bi zdravilo Aprovel vplivalo na sposobnost upravljanja vozil ali strojev, je majhna. Vendar pa se med zdravljenjem visokega krvnega tlaka občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate pred upravljanjem vozil ali strojev posvetovati z zdravnikom.

**Zdravilo Aprovel vsebuje laktozo**. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev (laktoze), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

**Zdravilo Aprovel vsebuje natrij.** To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Aprovel

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Način uporabe

Zdravilo Aprovel je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Aprovel lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Aprovel jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

* **Bolniki z visokim krvnim tlakom**

Običajen odmerek je 150 mg enkrat na dan (dve tableti). Odmerek se lahko kasneje poveča na 300 mg (štiri tablete) enkrat na dan, odvisno od odziva krvnega tlaka.

* **Bolniki z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z boleznijo ledvic**

Priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje bolezni ledvic, povezane z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2, je 300 mg (štiri tablete) enkrat na dan.

Nekaterim bolnikom, kot so bolniki, ki se zdravijo s **hemodializo**, in bolniki, **starejši od 75 let**, lahko zdravnik predpiše manjši odmerek, še posebej na začetku zdravljenja.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 4-6 tednih po začetku zdravljenja.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Aprovel ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Aprovel, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Aprovel

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Kot pri drugih podobnih zdravilih so tudi pri uporabi irbesartana pri bolnikih poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika. Če opazite kateregakoli od teh simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, **zdravilo Aprovel takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Aprovel, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

* Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic, lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje ravni kalija v krvi.
* Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje ravni encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza). Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z ledvično boleznijo so poročali tudi o omotici pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, nizkem krvnem tlaku pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, bolečinah v sklepih ali mišicah in zmanjšanju ravni hemoglobina v rdečih krvnih celicah.
* Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Aprovel na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana, so: vrtoglavica, glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšano število trombocitov, nenormalno delovanje jeter, zvišane ravni kalija v krvi, okvara delovanja ledvic, vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis), hude alergijske reakcije (anafilaktični šok) in nizke ravni sladkorja v krvi. Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Aprovel

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Aprovel

* Učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Aprovel 75 mg vsebuje 75 mg irbesartana.
* Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, koloidni hidratirani silicijev dioksid, predgelirani koruzni škrob in poloksamer 188. Prosimo, glejte tudi poglavje 2 »Zdravilo Aprovel vsebuje laktozo«.

Izgled zdravila Aprovel in vsebina pakiranja

Aprovel 75 mg tablete so bele do kremaste barve, izbočene na obeh straneh in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno srce, na drugi pa vrezano številko 2771.

Aprovel 75 mg tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 56 ali 98 tabletami. Na voljo so tudi enoodmerni pretisni omoti s 56 x 1 tableto za uporabo v bolnišnicah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

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

Proizvajalec:

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  sanofi-aventis Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **България**  Sanofi Bulgaria EOOD  Тел.: +359 (0)2 970 53 00 | **Magyarország**  SANOFI-AVENTIS Zrt.  Tel.: +36 1 505 0050 |
| **Česká republika**  sanofi-aventis, s.r.o.  Tel: +420 233 086 111 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394275 |
| **Danmark**  Sanofi A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Nederland**  Genzyme Europe B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel: 0800 52 52 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Eesti**  sanofi-aventis Estonia OÜ  Tel: +372 627 34 88 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **Ελλάδα**  sanofi-aventis AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Polska**  sanofi-aventis Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **France**  sanofi-aventis France  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger : +33 1 57 63 23 23  **Hrvatska**  sanofi-aventis Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 600 34 00 | | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  sanofi-aventis d.o.o.  Tel: +386 1 560 48 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 33 100 100 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800.536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  sanofi-aventis Cyprus Ltd.  Τηλ: +357 22 871600 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  sanofi-aventis Latvia SIA  Tel: +371 67 33 24 51 | **United Kingdom**  Sanofi  Tel: +44 (0) 845 372 7101 |
| **Lietuva**  UAB sanofi-aventis Lietuva  Tel: +370 5 2755224 |  |

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/

Navodilo za uporabo

**Aprovel** **150** **mg tablete**

irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

* Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
* Če imate dodatna vprašanja, se posvetujete z zdravnikom ali s farmacevtom.
* Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
* Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Aprovel in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aprovel

3. Kako jemati zdravilo Aprovel

4. Možni neželeni učinki

5. Shranjevanje zdravila Aprovel

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Aprovel in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Aprovel spada v skupino zdravil, ki so znana kot antagonisti angiotenzina-II. Angiotenzin‑II je snov, ki nastaja v telesu in z vezavo na receptorje v krvnih žilah povzroči oženje žil ter posledično zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Aprovel preprečuje vezavo angiotenzina-II na te receptorje in tako sprošča krvne žile ter znižuje krvni tlak. Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 zdravilo Aprovel upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Aprovel uporabljamo pri odraslih bolnikih:

* za zdravljenje visokega krvnega tlaka (*primarne hipertenzije*).
* za zaščito ledvic pri bolnikih z visokim krvnim tlakom, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2 in laboratorijsko potrjeno okvaro delovanja ledvic.

2. Kaj morate vedeti preden boste vzeli zdravilo Aprovel

Ne jemljite zdravila Aprovel

* če ste **alergični** na irbesartan ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
* če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Aprovel se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
* **če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic** in se zdravite z zdravilom za

znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Aprovel se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od spodaj navedenega:

* če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko.**
* če imate **težave z ledvicami.**
* če imate **težave s srcem.**
* če zdravilo Aprovel jemljete zaradi **diabetične bolezni ledvic**. V tem primeru bo zdravnik morda moral redno opravljati krvne preiskave, še posebej tiste, s katerimi bo v primeru slabega delovanja ledvic spremljal vrednosti kalija v krvi.
* če se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni.
* če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik.**
* če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
* zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
* aliskiren.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom “Ne jemljite zdravila Aprovel”.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva. Zdravila Aprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker varnost in učinkovitost še nista bili popolnoma ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo Aprovel

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli zdravilo.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali uporabiti druge previdnostne ukrepe:

Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila Aprovel" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

* dodatke kalija
* nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
* zdravila, ki varčujejo s kalijem (kot so nekateri diuretiki)
* zdravila, ki vsebujejo litij
* repaglinid (zdravilo, ki se uporablja za znižanje ravni sladkorja v krvi)

Če jemljete zdravila proti bolečinam iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil, se učinek irbesartana lahko zmanjša.

Zdravilo Aprovel skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Aprovel lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Aprovel prekinete, še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili, in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva. Zdravila Aprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite zdravnika, če dojite ali boste začeli dojiti. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Aprovel ni priporočljivo. Če nameravate dojiti, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Verjetnost, da bi zdravilo Aprovel vplivalo na sposobnost upravljanja vozil ali strojev, je majhna. Vendar pa se med zdravljenjem visokega krvnega tlaka občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate pred upravljanjem vozil ali strojev posvetovati z zdravnikom.

**Zdravilo Aprovel vsebuje laktozo**. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev (laktoze), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

**Zdravilo Aprovel vsebuje natrij.** To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Aprovel

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnikova ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

Zdravilo Aprovel je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Aprovel lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Aprovel jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

* **Bolniki z visokim krvnim tlakom**

Običajen odmerek je 150 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko kasneje poveča na 300 mg (dve tableti) enkrat na dan, odvisno od odziva krvnega tlaka.

* **Bolniki z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z boleznijo ledvic**

Priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje bolezni ledvic, povezane z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2, je 300 mg (dve tableti) enkrat na dan.

Nekaterim bolnikom, kot so bolniki, ki se zdravijo s **hemodializo**, in bolniki, **starejši od 75 let**, lahko zdravnik predpiše manjši odmerek, še posebej na začetku zdravljenja.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 4-6 tednih po začetku zdravljenja.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Aprovel ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

**Če ste vzeli večji odmerek zdravila Aprovel, kot bi smeli**

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Aprovel

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Kot pri drugih podobnih zdravilih so tudi pri uporabi irbesartana pri bolnikih poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika. Če opazite kateregakoli od teh simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, **zdravilo Aprovel takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Aprovel, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

* Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje ravni kalija v krvi.
* Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje ravni encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza). Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z ledvično boleznijo so poročali tudi o omotici pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, nizkem krvnem tlaku pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, bolečinah v sklepih ali mišicah in zmanjšanju ravni hemoglobina v rdečih krvnih celicah.
* Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) : hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Aprovel na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana, so: vrtoglavica, glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšano število trombocitov, nenormalno delovanje jeter, zvišane ravni kalija v krvi, okvara delovanja ledvic, vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis), hude alergijske reakcije (anafilaktični šok) in nizke ravni sladkorja v krvi. Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Aprovel

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Aprovel

* Učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Aprovel 150 mg vsebuje 150 mg irbesartana.
* Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, koloidni hidratirani silicijev dioksid, predgelirani koruzni škrob in poloksamer 188. Prosimo, glejte tudi poglavje 2 «Zdravilo Aprovel vsebuje laktozo«.

Izgled zdravila Aprovel in vsebina pakiranja

Aprovel 150 mg tablete so bele do kremaste barve, izbočene na obeh straneh in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno srce, na drugi pa vrezano številko 2772.

Aprovel 150 mg tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 56 ali 98 tabletami. Na voljo so tudi enoodmerni pretisni omoti s 56 x 1 tableto za uporabo v bolnišnicah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

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

Proizvajalec:

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

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyház ‑ Madžarska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **България**  Sanofi Bulgaria EOOD  Тел.: +359 (0)2 970 53 00 | **Magyarország**  SANOFI-AVENTIS Zrt.  Tel.: +36 1 505 0050 |
| **Česká republika**  sanofi-aventis, s.r.o.  Tel: +420 233 086 111 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394275 |
| **Danmark**  Sanofi A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Nederland**  Genzyme Europe B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel: 0800 52 52 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Eesti**  sanofi-aventis Estonia OÜ  Tel: +372 627 34 88 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **Ελλάδα**  sanofi-aventis AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Polska**  sanofi-aventis Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **France**  sanofi-aventis France  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger : +33 1 57 63 23 23  **Hrvatska**  sanofi-aventis Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 600 34 00 | | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  sanofi-aventis d.o.o.  Tel: +386 1 560 48 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 33 100 100 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800.536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  sanofi-aventis Cyprus Ltd.  Τηλ: +357 22 871600 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  sanofi-aventis Latvia SIA  Tel: +371 67 33 24 51 | **United Kingdom**  Sanofi  Tel: + 44(0) 845 372 7101 |
| **Lietuva**  UAB sanofi-aventis Lietuva  Tel: +370 5 2755224 |  |

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/

Navodilo za uporabo

**Aprovel** **300** **mg tablete**

irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

* Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
* Če imate dodatna vprašanja, se posvetujete z zdravnikom ali s farmacevtom.
* Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
* Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Aprovel in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aprovel

3. Kako jemati zdravilo Aprovel

4. Možni neželeni učinki

5. Shranjevanje zdravila Aprovel

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Aprovel in zakaj ga uporabljamo

Zdravilo Aprovel spada v skupino zdravil, ki so znana kot antagonisti angiotenzina-II. Angiotenzin‑II je snov, ki nastaja v telesu in z vezavo na receptorje v krvnih žilah povzroči oženje žil ter posledično zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Aprovel preprečuje vezavo angiotenzina-II na te receptorje in tako sprošča krvne žile ter znižuje krvni tlak. Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 zdravilo Aprovel upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Aprovel uporabljamo pri odraslih bolnikih:

* za zdravljenje visokegaa krvnega tlaka (*primarne hipertenzije*).
* za zaščito ledvic pri bolnikih z visokim krvnim tlakom, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2 in laboratorijsko potrjeno okvaro delovanja ledvic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aprovel

Ne jemljite zdravila Aprovel

* če ste **alergični** na irbesartan ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
* če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Aprovel se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
* **če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic** in se zdravite z zdravilom za

znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Aprovel se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od spodaj navedenega.

* če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko.**
* če imate **težave z ledvicami.**
* če imate **težave s srcem.**
* če zdravilo Aprovel jemljete zaradi **diabetične bolezni ledvic**. V tem primeru bo zdravnik morda moral redno opravljati krvne preiskave, še posebej tiste, s katerimi bo v primeru slabega delovanja ledvic spremljal vrednosti kalija v krvi.
* če se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni.
* če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik**
* če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
* zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
* aliskiren.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom “Ne jemljite zdravila Aprovel”.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva. Zdravila Aprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker varnost in učinkovitost še nista bili popolnoma ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo Aprovel

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali uporabiti druge previdnostne ukrepe:

Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila Aprovel" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

* dodatke kalija
* nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
* zdravila, ki varčujejo s kalijem (kot so nekateri diuretiki)
* zdravila, ki vsebujejo litij
* repaglinid (zdravilo, ki se uporablja za znižanje ravni sladkorja v krvi)

Če jemljete zdravila proti bolečinam iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil, se učinek irbesartana lahko zmanjša.

Zdravilo Aprovel skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Aprovel lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Aprovel prekinete, še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili, in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva. Zdravila Aprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite zdravnika, če dojite ali boste začeli dojiti. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Aprovel ni priporočljivo. Če nameravate dojiti, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Verjetnost, da bi zdravilo Aprovel vplivalo na sposobnost upravljanja vozil ali strojev, je majhna. Vendar pa se med zdravljenjem visokega krvnega tlaka občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate pred upravljanjem vozil ali strojev posvetovati z zdravnikom.

**Zdravilo Aprovel vsebuje laktozo**. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev (laktoze), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

**Zdravilo Aprovel vsebuje natrij.** To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Aprovel

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

Zdravilo Aprovel je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Aprovel lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Aprovel jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

* **Bolniki z visokim krvnim tlakom**

Običajen odmerek je 150 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko kasneje poveča na 300 mg enkrat na dan, odvisno od odziva krvnega tlaka.

* **Bolniki z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z boleznijo ledvic**

Priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje bolezni ledvic, povezane z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2, je 300 mg enkrat na dan.

Nekaterim bolnikom, kot so bolniki, ki se zdravijo s **hemodializo**, in bolniki, **starejši od 75 let**, lahko zdravnik predpiše manjši odmerek, še posebej na začetku zdravljenja.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 4-6 tednih po začetku zdravljenja.

**Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Aprovel ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Aprovel, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Aprovel

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Aprovel neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Kot pri drugih podobnih zdravilih so tudi pri uporabi irbesartana pri bolnikih poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika. Če opazite kateregakoli od teh simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, **zdravilo Aprovel takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Aprovel, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

* Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje ravni kalija v krvi.
* Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje ravni encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza). Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z ledvično boleznijo so poročali tudi o omotici pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, nizkem krvnem tlaku pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, bolečinah v sklepih ali mišicah in zmanjšanju ravni hemoglobina v rdečih krvnih celicah.
* Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Aprovel na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana, so: vrtoglavica, glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšano število trombocitov, nenormalno delovanje jeter, zvišane ravni kalija v krvi, okvara delovanja ledvic, vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis), hude alergijske reakcije (anafilaktični šok) in nizke ravni sladkorja v krvi. Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Aprovel

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Aprovel ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Aprovel

* Učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Aprovel 300 mg vsebuje 300 mg irbesartana.
* Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, koloidni hidratirani silicijev dioksid, predgelirani koruzni škrob in poloksamer 188. Prosimo, glejte tudi poglavje 2 »Zdravilo Aprovel vsebuje laktozo«.

Izgled zdravila Aprovel in vsebina pakiranja

Aprovel 300 mg tablete so bele do kremaste barve, izbočene na obeh straneh in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno srce, na drugi pa vrezano številko 2773.

Aprovel 300 mg tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 56 ali 98 tabletami. Na voljo so tudi enoodmerni pretisni omoti s 56 x 1 tableto za uporabo v bolnišnicah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

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

Proizvajalec:

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

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyház ‑ Madžarska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **България**  Sanofi Bulgaria EOOD  Тел.: +359 (0)2 970 53 00 | **Magyarország**  SANOFI-AVENTIS Zrt.  Tel.: +36 1 505 0050 |
| **Česká republika**  sanofi-aventis, s.r.o.  Tel: +420 233 086 111 | **Malta**  Sanofi S.r.l  Tel: +39 02 39394275 |
| **Danmark**  Sanofi A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Nederland**  Genzyme Europe B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel: 0800 52 52 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Eesti**  sanofi-aventis Estonia OÜ  Tel: +372 627 34 88 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **Ελλάδα**  sanofi-aventis AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Polska**  sanofi-aventis Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **France**  sanofi-aventis France  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger : +33 1 57 63 23 23  **Hrvatska**  sanofi-aventis Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 600 34 00 | | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  sanofi-aventis d.o.o.  Tel: +386 1 560 48 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 33 100 100 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l  Tel: 800.536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  sanofi-aventis Cyprus Ltd.  Τηλ: +357 22 871600 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  sanofi-aventis Latvia SIA  Tel: +371 67 33 24 51 | **United Kingdom**  Sanofi  Tel: + 44 (0) 845 372 7101 |
| **Lietuva**  UAB sanofi-aventis Lietuva  Tel: +370 5 2755224 |  |

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/

Navodilo za uporabo

**Aprovel** **75** **mg filmsko obložene tablete**

irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

* Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
* Če imate dodatna vprašanja, se posvetujete z zdravnikom ali s farmacevtom.
* Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
* Če opazite kateri koli neželeni učinek se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Aprovel in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aprovel

3. Kako jemati zdravilo Aprovel

4. Možni neželeni učinki

5. Shranjevanje zdravila Aprovel

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Aprovel in zakaj ga uporabljamo

Zdravilo Aprovel spada v skupino zdravil, ki so znana kot antagonisti angiotenzina-II. Angiotenzin‑II je snov, ki nastaja v telesu in z vezavo na receptorje v krvnih žilah povzroči oženje žil ter posledično zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Aprovel preprečuje vezavo angiotenzina-II na te receptorje in tako sprošča krvne žile ter znižuje krvni tlak. Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 zdravilo Aprovel upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Aprovel uporabljamo pri odraslih bolnikih:

* za zdravljenje visokega krvnega tlaka *(primarne hipertenzije*).
* za zaščito ledvic pri bolnikih z visokim krvnim tlakom, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2 in laboratorijsko potrjeno okvaro delovanja ledvic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aprovel

Ne jemljite zdravila Aprovel

* če ste **alergični** na irbesartan ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
* če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Aprovel se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
* **če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic** in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Aprovel se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od spodaj navedenega:

* če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko.**
* če imate **težave z ledvicami.**
* če imate **težave s srcem.**
* če zdravilo Aprovel jemljete zaradi **diabetične bolezni ledvic**. V tem primeru bo zdravnik morda moral redno opravljati krvne preiskave, še posebej tiste, s katerimi bo v primeru slabega delovanja ledvic spremljal vrednosti kalija v krvi.
* če se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni.
* če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik.**
* če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
* zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
* aliskiren.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom “Ne jemljite zdravila Aprovel”.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva. Zdravila Aprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker varnost in učinkovitost še nista bili popolnoma ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo Aprovel

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali uporabiti druge previdnostne ukrepe:

Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila Aprovel" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

* dodatke kalija
* nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
* zdravila, ki varčujejo s kalijem (kot so nekateri diuretiki)
* zdravila, ki vsebujejo litij
* repaglinid (zdravilo, ki se uporablja za znižanje ravni sladkorja v krvi)

Če jemljete zdravila proti bolečinam iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil, se učinek irbesartana lahko zmanjša.

Zdravilo Aprovel skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Aprovel lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Aprovel prekinete, še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili, in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva. Zdravila Aprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite zdravnika, če dojite ali boste začeli dojiti. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Aprovel ni priporočljivo. Če nameravate dojiti, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Verjetnost, da bi zdravilo Aprovel vplivalo na sposobnost upravljanja vozil ali strojev, je majhna. Vendar pa se med zdravljenjem visokega krvnega tlaka občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate pred upravljanjem vozil ali strojev posvetovati z zdravnikom.

**Zdravilo Aprovel vsebuje laktozo**. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev (laktoze), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

**Zdravilo Aprovel vsebuje natrij.** To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Aprovel

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

Zdravilo Aprovel je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Aprovel lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Aprovel jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

* **Bolniki z visokim krvnim tlakom**

Običajen odmerek je 150 mg enkrat na dan (dve tableti). Odmerek se lahko kasneje poveča na 300 mg (štiri tablete) enkrat na dan, odvisno od odziva krvnega tlaka.

* **Bolniki z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z boleznijo ledvic**

Priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje bolezni ledvic, povezane z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2, je 300 mg (štiri tablete) enkrat na dan.

Nekaterim bolnikom, kot so bolniki, ki se zdravijo s **hemodializo**, in bolniki, **starejši od 75 let**, lahko zdravnik predpiše manjši odmerek, še posebej na začetku zdravljenja.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 4-6 tednih po začetku zdravljenja.

**Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Aprovel ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Aprovel, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Aprovel

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Kot pri drugih podobnih zdravilih so tudi pri uporabi irbesartana pri bolnikih poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika. Če opazite kateregakoli od teh simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, **zdravilo Aprovel takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Aprovel, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

* Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje ravni kalija v krvi.
* Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje ravni encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza). Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z ledvično boleznijo so poročali tudi o omotici pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, nizkem krvnem tlaku pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, bolečinah v sklepih ali mišicah in zmanjšanju ravni hemoglobina v rdečih krvnih celicah.
* Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Aprovel na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana so: vrtoglavica, glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšano število trombocitov, nenormalno delovanje jeter, zvišane ravni kalija v krvi, okvara delovanja ledvic, vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis), hude alergijske reakcije (anafilaktični šok) in nizke ravni sladkorja v krvi. Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Aprovel

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Aprovel

* Učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Aprovel 75 mg vsebuje 75 mg irbesartana.
* Pomožne snovi so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanov dioksid, makrogol 3000 in karnauba vosek. Prosimo, glejte tudi poglavje 2 »Zdravilo Aprovel vsebuje laktozo«.

Izgled zdravila Aprovel in vsebina pakiranja

Aprovel 75 mg filmsko obložene tablete so bele do kremaste barve, izbočene na obeh straneh in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno srce, na drugi pa vrezano številko 2871.

Aprovel 75 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 30, 56, 84, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami. Na voljo so tudi enoodmerni pretisni omoti s 56 x 1 filmsko obloženo tableto za uporabo v bolnišnicah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

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

Proizvajalec:

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **България**  Sanofi Bulgaria EOOD  Тел.: +359 (0)2 970 53 00 | **Magyarország**  SANOFI-AVENTIS Zrt.  Tel.: +36 1 505 0050 |
| **Česká republika**  sanofi-aventis, s.r.o.  Tel: +420 233 086 111 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394275 |
| **Danmark**  Sanofi A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Nederland**  Genzyme Europe B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel: 0800 52 52 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Eesti**  sanofi-aventis Estonia OÜ  Tel: +372 627 34 88 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **Ελλάδα**  sanofi-aventis AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Polska**  sanofi-aventis Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **France**  sanofi-aventis France  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger : +33 1 57 63 23 23  **Hrvatska**  sanofi-aventis Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 600 34 00 | | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  sanofi-aventis d.o.o.  Tel: +386 1 560 48 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 33 100 100 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800.536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  sanofi-aventis Cyprus Ltd.  Τηλ: +357 22 871600 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  sanofi-aventis Latvia SIA  Tel: +371 67 33 24 51 | **United Kingdom**  Sanofi  Tel: + 44(0) 845 372 7101 |
| **Lietuva**  UAB sanofi-aventis Lietuva  Tel: +370 5 2755224 |  |

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/

Navodilo za uporabo

**Aprovel** **150** **mg filmsko obložene tablete**

irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

* Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
* Če imate dodatna vprašanja, se posvetujete z zdravnikom ali s farmacevtom.
* Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
* Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Aprovel in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aprovel

3. Kako jemati zdravilo Aprovel

4. Možni neželeni učinki

5. Shranjevanje zdravila Aprovel

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Aprovel in zakaj ga uporabljamo

Zdravilo Aprovel spada v skupino zdravil, ki so znana kot antagonisti angiotenzina-II. Angiotenzin‑II je snov, ki nastaja v telesu in z vezavo na receptorje v krvnih žilah povzroči oženje žil ter posledično zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Aprovel preprečuje vezavo angiotenzina-II na te receptorje in tako sprošča krvne žile ter znižuje krvni tlak. Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 zdravilo Aprovel upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Aprovel uporabljamo pri odraslih bolnikih:

* za zdravljenje visokega krvnega tlaka (*primarne hipertenzije*).
* za zaščito ledvic pri bolnikih z visokim krvnim tlakom, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2 in laboratorijsko potrjeno okvaro delovanja ledvic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aprovel

Ne jemljite zdravila Aprovel

* če ste **alergični** na irbesartan ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
* če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Aprovel se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
* **če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic** in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Aprovel se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od spodaj navedenega:

* če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko.**
* če imate **težave z ledvicami.**
* če imate **težave s srcem.**
* če zdravilo Aprovel jemljete zaradi **diabetične bolezni ledvic**. V tem primeru bo zdravnik morda moral redno opravljati krvne preiskave, še posebej tiste, s katerimi bo v primeru slabega delovanja ledvic spremljal vrednosti kalija v krvi.
* če se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni.
* če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik.**
* če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
* zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
* aliskiren.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom “Ne jemljite zdravila Aprovel”.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva. Zdravila Aprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker varnost in učinkovitost še nista bili popolnoma ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo Aprovel

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali uporabiti druge previdnostne ukrepe:

Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila Aprovel" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

* dodatke kalija
* nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
* zdravila, ki varčujejo s kalijem (kot so nekateri diuretiki)
* zdravila, ki vsebujejo litij
* repaglinid (zdravilo, ki se uporablja za znižanje ravni sladkorja v krvi)

Če jemljete zdravila proti bolečinam iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil, se učinek irbesartana lahko zmanjša.

Zdravilo Aprovel skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Aprovel lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Aprovel prekinete, še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili, in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva. Zdravila Aprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite zdravnika, če dojite ali boste začeli dojiti. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Aprovel ni priporočljivo. Če nameravate dojiti, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Verjetnost, da bi zdravilo Aprovel vplivalo na sposobnost upravljanja vozil ali strojev, je majhna. Vendar pa se med zdravljenjem visokega krvnega tlaka občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate pred upravljanjem vozil ali strojev posvetovati z zdravnikom.

**Zdravilo Aprovel vsebuje laktozo**. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev (laktoze), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

**Zdravilo Aprovel vsebuje natrij.** To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Aprovel

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

Zdravilo Aprovel je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Aprovel lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Aprovel jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

* **Bolniki z visokim krvnim tlakom**

Običajen odmerek je 150 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko kasneje poveča na 300 mg (dve tableti) enkrat na dan, odvisno od odziva krvnega tlaka.

* **Bolniki z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z boleznijo ledvic**

Priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje bolezni ledvic, povezane z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2, je 300 mg (dve tableti) enkrat na dan.

Nekaterim bolnikom, kot so bolniki, ki se zdravijo s **hemodializo**, in bolniki, **starejši od 75 let**, lahko zdravnik predpiše manjši odmerek, še posebej na začetku zdravljenja.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 4-6 tednih po začetku zdravljenja.

**Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Aprovel ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Aprovel, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Aprovel

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Aprovel neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Kot pri drugih podobnih zdravilih so tudi pri uporabi irbesartana pri bolnikih poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika. Če opazite kateregakoli od teh simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, **zdravilo Aprovel takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Aprovel, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

* Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje ravni kalija v krvi.
* Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje ravni encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza). Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z ledvično boleznijo so poročali tudi o omotici pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, nizkem krvnem tlaku pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, bolečinah v sklepih ali mišicah in zmanjšanju ravni hemoglobina v rdečih krvnih celicah.
* Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Aprovel na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana so: vrtoglavica, glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšano število trombocitov, nenormalno delovanje jeter, zvišane ravni kalija v krvi, okvara delovanja ledvic, vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis), hude alergijske reakcije (anafilaktični šok) in nizke ravni sladkorja v krvi. Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Aprovel

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Aprovel

* Učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Aprovel 150 mg vsebuje 150 mg irbesartana.
* Pomožne snovi so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanov dioksid, makrogol 3000 in karnauba vosek. Prosimo, glejte tudi poglavje 2 »Zdravilo Aprovel vsebuje laktozo«.

Izgled zdravila Aprovel in vsebina pakiranja

Aprovel 150 mg filmsko obložene tablete so bele do kremaste barve, izbočene na obeh straneh in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno srce, na drugi pa vrezano številko 2872.

Aprovel 150 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 30, 56, 84, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami. Na voljo so tudi enoodmerni pretisni omoti s 56 x 1 filmsko obloženo tableto za uporabo v bolnišnicah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

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

Proizvajalec:

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

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyház ‑ Madžarska

SANOFI-AVENTIS, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09

17404 Riells i Viabrea (Girona)

Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **България**  Sanofi Bulgaria EOOD  Тел.: +359 (0)2 970 53 00 | **Magyarország**  SANOFI-AVENTIS Zrt.  Tel.: +36 1 505 0050 |
| **Česká republika**  sanofi-aventis, s.r.o.  Tel: +420 233 086 111 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394275 |
| **Danmark**  Sanofi A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Nederland**  Genzyme Europe B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel: 0800 52 52 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Eesti**  sanofi-aventis Estonia OÜ  Tel: +372 627 34 88 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **Ελλάδα**  sanofi-aventis AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Polska**  sanofi-aventis Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **France**  sanofi-aventis France  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger : +33 1 57 63 23 23  **Hrvatska**  sanofi-aventis Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 600 34 00 | | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  sanofi-aventis d.o.o.  Tel: +386 1 560 48 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 33 100 100 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800.536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  sanofi-aventis Cyprus Ltd.  Τηλ: +357 22 871600 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  sanofi-aventis Latvia SIA  Tel: +371 67 33 24 51 | **United Kingdom**  Sanofi  Tel: + 44 (0) 845 372 7101 |
| **Lietuva**  UAB sanofi-aventis Lietuva  Tel: +370 5 2755224 |  |

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/

Navodilo za uporabo

**Aprovel** **300** **mg filmsko obložene tablete**

irbesartan

Pred začetkom jemanja natančno preberete navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

* Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
* Če imate dodatna vprašanja, se posvetujete z zdravnikom ali s farmacevtom.
* Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
* Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Aprovel in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aprovel

3. Kako jemati zdravilo Aprovel

4. Možni neželeni učinki

5. Shranjevanje zdravila Aprovel

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Aprovel in za kaj ga uporablamo

Zdravilo Aprovel spada v skupino zdravil, ki so znana kot antagonisti angiotenzina-II. Angiotenzin‑II je snov, ki nastaja v telesu in z vezavo na receptorje v krvnih žilah povzroči oženje žil ter posledično zvišanje krvnega tlaka. Zdravilo Aprovel preprečuje vezavo angiotenzina-II na te receptorje in tako sprošča krvne žile ter znižuje krvni tlak. Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 zdravilo Aprovel upočasni pešanje delovanja ledvic.

Zdravilo Aprovel uporabljamo pri odraslih bolnikih:

* za zdravljenje visokega krvnega tlaka (*primarne hipertenzije*).
* za zaščito ledvic pri bolnikih z visokim krvnim tlakom, ki imajo sladkorno bolezen tipa 2 in laboratorijsko potrjeno okvaro delovanja ledvic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aprovel

Ne jemljite zdravila Aprovel

* če ste **alergični** na irbesartan ali katerokoli sestavino tega zdravila(navedeno v poglavju 6).
* če ste **noseči dlje kot tri mesece**. (Jemanju zdravila Aprovel se je bolje izogniti tudi med zgodnjo nosečnostjo – glejte poglavje o nosečnosti)
* **če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic** in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Aprovel se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od spodaj navedenega:

* če začnete **prekomerno bruhati** ali dobite hudo **drisko.**
* če imate **težave z ledvicami.**
* če imate **težave s srcem.**
* če zdravilo Aprovel jemljete zaradi **diabetične bolezni ledvic**. V tem primeru bo zdravnik morda moral redno opravljati krvne preiskave, še posebej tiste, s katerimi bo v primeru slabega delovanja ledvic spremljal vrednosti kalija v krvi.
* če se vam pojavi **nizka raven sladkorja v krvi** (med simptomi so lahko znojenje, šibkost, lakota, omotica, tresenje, glavobol, zardevanje ali bledica, omrtvičenost in hitro, razbijajoče bitje srca), še zlasti če se zdravite zaradi sladkorne bolezni.
* če imate **predvideno operacijo** (kirurški poseg) ali **boste dobili anestetik.**
* če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
* zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
* aliskiren.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom “Ne jemljite zdravila Aprovel”.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva. Zdravila Aprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker varnost in učinkovitost še nista bili popolnoma ugotovljeni.

Druga zdravila in zdravilo Aprovel

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali uporabiti druge previdnostne ukrepe:

Če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila Aprovel" in "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Morda bodo potrebne krvne preiskave, če jemljete:

* dodatke kalija
* nadomestke soli, ki vsebujejo kalij
* zdravila, ki varčujejo s kalijem (kot so nekateri diuretiki)
* zdravila, ki vsebujejo litij
* repaglinid (zdravilo, ki se uporablja za znižanje ravni sladkorja v krvi)

Če jemljete zdravila proti bolečinam iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil, se učinek irbesartana lahko zmanjša.

Zdravilo Aprovel skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Aprovel lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči (ali bi lahko zanosili). Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravljenje z zdravilom Aprovel prekinete, še preden zanosite ali takoj, ko se izkaže, da ste zanosili, in vam predpisal zdravljenje z drugim zdravilom. V zgodnjem obdobju nosečnosti uporaba zdravila Aprovel ni priporočljiva. Zdravila Aprovel ne smete jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, saj lahko zdravilo po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Obvestite zdravnika, če dojite ali boste začeli dojiti. Med dojenjem zdravljenje z zdravilom Aprovel ni priporočljivo. Če nameravate dojiti, še posebej novorojenca ali nedonošenčka, vam zdravnik lahko predpiše zdravljenje z drugim zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Verjetnost, da bi zdravilo Aprovel vplivalo na sposobnost upravljanja vozil ali strojev, je majhna. Vendar pa se med zdravljenjem visokega krvnega tlaka občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost. V tem primeru se morate pred upravljanjem vozil ali strojev posvetovati z zdravnikom.

**Zdravilo Aprovel vsebuje laktozo**. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev (laktoze), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

**Zdravilo Aprovel vsebuje natrij.** To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Aprovel

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Način uporabe

Zdravilo Aprovel je potrebno **zaužiti**. Tablete morate pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Zdravilo Aprovel lahko jemljete s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek poskušajte vzeti vsak dan ob približno istem času. Pomembno je, da zdravilo Aprovel jemljete redno, vse dokler vam zdravnik ne predpiše drugače.

* **Bolniki z visokim krvnim tlakom**

Običajen odmerek je 150 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko kasneje poveča na 300 mg enkrat na dan, odvisno od odziva krvnega tlaka.

* **Bolniki z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z boleznijo ledvic**

Priporočeni vzdrževalni odmerek za zdravljenje bolezni ledvic, povezane z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2, je 300 mg enkrat na dan.

Nekaterim bolnikom, kot so bolniki, ki se zdravijo s **hemodializo**, in bolniki, **starejši od 75 let**, lahko zdravnik predpiše manjši odmerek, še posebej na začetku zdravljenja.

Največji učinek na znižanje krvnega tlaka se običajno pojavi v 4-6 tednih po začetku zdravljenja.

**Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, zdravila Aprovel ne smejo jemati. Če tablete pogoltne otrok, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Aprovel, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Aprovel

Če ste pozabili vzeti dnevni odmerek, vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in lahko zahtevajo zdravniško pomoč.

Kot pri drugih podobnih zdravilih so tudi pri uporabi irbesartana pri bolnikih poročali o redkih primerih alergijskih kožnih reakcij (izpuščaj, koprivnica) in lokaliziranih oteklinah obraza, ustnic in/ali jezika. Če opazite kateregakoli od teh simptomov ali se pojavi občutek težkega dihanja, **zdravilo Aprovel takoj prenehajte uporabljati in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Aprovel, poročali o naslednjih neželenih učinkih:

* Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): če imate visok krvni tlak in sladkorno bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic lahko krvne preiskave pokažejo zvišanje ravni kalija v krvi.
* Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) : omotica, siljenje na bruhanje, bruhanje in utrujenost. Krvne preiskave lahko pokažejo zvišanje ravni encima, ki kaže na delovanje mišic in srca (encim kreatin-kinaza). Pri bolnikih z visokim krvnim tlakom in sladkorno boleznijo tipa 2 z ledvično boleznijo so poročali tudi o omotici pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, nizkem krvnem tlaku pri vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja, bolečinah v sklepih ali mišicah in zmanjšanju ravni hemoglobina v rdečih krvnih celicah.
* Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): hitro utripanje srca, rdečica, kašelj, driska, motnje prebave/zgaga, motnje pri spolnih aktivnostih, bolečina v prsnem košu.

Po prihodu zdravila Aprovel na tržišče so poročali še o nekaterih drugih neželenih učinkih. Neželeni učinki, katerih pogostnost ni znana so: vrtoglavica, glavobol, motnje okušanja, zvonjenje v ušesih, mišični krči, bolečine v sklepih in mišicah, zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija – simptomi lahko vključujejo utrujenost, glavobole, občutek kratke sape pri vadbi, omotico in bledico), zmanjšano število trombocitov, nenormalno delovanje jeter, zvišane ravni kalija v krvi, okvara delovanja ledvic, vnetje malih krvnih žil, predvsem kože (bolezen, znana kot levkocitoklastični vaskulitis), hude alergijske reakcije (anafilaktični šok) in nizke ravni sladkorja v krvi. Poročali so tudi o zlatenici (rumeno obarvanje kože in/ali očesnih beločnic), ki se je pojavila občasno.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Aprovel

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake "Upor. do:". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Aprovel

* Učinkovina je irbesartan. Ena tableta zdravila Aprovel 300 mg vsebuje 300 mg irbesartana.
* Pomožne snovi so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanov dioksid, makrogol 3000 in karnauba vosek. Prosimo, glejte tudi poglavje 2 »Zdravilo Aprovel vsebuje laktozo«.

Izgled zdravila Aprovel in vsebina pakiranja

Aprovel 300 mg filmsko obložene tablete so bele do kremaste barve, izbočene na obeh straneh in ovalne oblike. Na eni strani imajo vtisnjeno srce, na drugi pa vrezano številko 2873.

Aprovel 300 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih s 14, 28, 30, 56, 84, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami. Na voljo so tudi enoodmerni pretisni omoti s 56 x 1 filmsko obloženo tableto za uporabo v bolnišnicah.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

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

Proizvajalec:

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

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyház – Madžarska

SANOFI-AVENTIS, S.A.

Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09

17404 Riells i Viabrea (Girona)

Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Sanofi Belgium  Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien) |
| **България**  Sanofi Bulgaria EOOD  Тел.: +359 (0)2 970 53 00 | **Magyarország**  SANOFI-AVENTIS Zrt.  Tel.: +36 1 505 0050 |
| **Česká republika**  sanofi-aventis, s.r.o.  Tel: +420 233 086 111 | **Malta**  Sanofi S.r.l.  Tel: +39 02 39394275 |
| **Danmark**  Sanofi A/S  Tlf: +45 45 16 70 00 | **Nederland**  Genzyme Europe B.V.  Tel: +31 20 245 4000 |
| **Deutschland**  Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  Tel: 0800 52 52 010  Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131 | **Norge**  sanofi-aventis Norge AS  Tlf: +47 67 10 71 00 |
| **Eesti**  sanofi-aventis Estonia OÜ  Tel: +372 627 34 88 | **Österreich**  sanofi-aventis GmbH  Tel: +43 1 80 185 – 0 |
| **Ελλάδα**  sanofi-aventis AEBE  Τηλ: +30 210 900 16 00 | **Polska**  sanofi-aventis Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **España**  sanofi-aventis, S.A.  Tel: +34 93 485 94 00 | **Portugal**  Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  Tel: +351 21 35 89 400 |
| **France**  sanofi-aventis France  Tél: 0 800 222 555  Appel depuis l’étranger : +33 1 57 63 23 23  **Hrvatska**  sanofi-aventis Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 600 34 00 | | **România**  Sanofi Romania SRL  Tel: +40 (0) 21 317 31 36 |
| **Ireland**  sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  Tel: +353 (0) 1 403 56 00 | **Slovenija**  sanofi-aventis d.o.o.  Tel: +386 1 560 48 00 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 33 100 100 |
| **Italia**  Sanofi S.r.l.  Tel: 800.536389 | **Suomi/Finland**  Sanofi Oy  Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**  sanofi-aventis Cyprus Ltd.  Τηλ: +357 22 871600 | **Sverige**  Sanofi AB  Tel: +46 (0)8 634 50 00 |
| **Latvija**  sanofi-aventis Latvia SIA  Tel: +371 67 33 24 51 | **United Kingdom**  Sanofi  Tel: +44 (0) 845 372 7101 |
| **Lietuva**  UAB sanofi-aventis Lietuva  Tel: +370 5 2755224 |  |

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu/