

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aprovel 75 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje irbesartanum 75 mg

Pomocná látka se známým účinkem: 15,37 mg monohydrátu laktosy v 1 tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá až téměř bílá, bikonvexní, oválná, na jedné straně se znakem srdce a na druhé straně s vyraženým číslem 2771.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Aprovel je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

Také je indikován k léčbě onemocnění ledvin u dospělých pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu jako součást antihypertenzního léčebného režimu (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obvyklá doporučená úvodní a udržovací dávka je 150 mg jednou denně, spolu s jídlem anebo bez něho. Aprovel v dávce 150 mg jednou denně obvykle zaručí lepší 24-hodinovou kontrolu krevního tlaku než v dávce 75 mg. Je však možné uvážit zahájení léčby dávkou 75 mg, zejména u hemodialyzovaných pacientů a u pacientů starších než 75 let.

Pacientům, u nichž nedostačuje dávka 150 mg jednou denně, je možné dávku přípravku Aprovel zvýšit na 300 mg, anebo je možné přidat jiná antihypertenziva (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Ukázalo se, že zejména přidání diuretika jako např. hydrochlorothiazidu má v kombinaci s přípravkem Aprovel aditivní účinek (viz bod 4.5).

U hypertenzních pacientů s diabetem typu 2 by měla být léčba zahájena dávkou 150 mg irbesartanu jednou denně a zvyšována až do 300 mg jednou denně, což je preferovaná udržovací dávka pro léčbu ledvinového onemocnění.

Prospěšnost přípravku Aprovel v léčbě poškození ledvin u hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu byla prokázána ve studiích, kde byl irbesartan, dle potřeby, podáván spolu s jinými antihypertenzivy tak, aby bylo dosaženo požadovaných hodnot krevního tlaku (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Porucha ledvin: u pacientů s porušenou renální funkcí není úprava dávkování nutná. U pacientů léčených dialýzou je třeba zvážit podávání nižších počátečních dávek (75 mg) (viz bod 4.4).

Porucha jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater není třeba úprava dávkování. S podáním přípravku pacientům s těžkou poruchou jater nejsou klinické zkušenosti.

Starší pacienti: u pacientů starších než 75 let je sice vhodné zvážit možnost zahájit terapii dávkou 75 mg, úprava dávkování však u starších pacientů obvykle nebývá nutná.

Pediatriká populace: bezpečnost a účinnost přípravku Aprovel u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování u dětí.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

Současné užívání přípravku Aprovel s přípravky obsahujícím aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypovolemie: symptomatická hypotenze, zejména po první dávce, se může objevit u pacientů s hypovolemií příp. sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjmech nebo zvracení. Tyto stavy by měly být upraveny před podáváním přípravku Aprovel.

Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií, anebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a renální insuficience, jestliže jsou léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími renin-angiotensin-aldosteronový systém. U přípravku Aprovel tato situace sice není dokumentována; u antagonistů receptoru pro angiotensin-II je však třeba podobný účinek předpokládat.

Porucha ledvin a transplantace ledvin: při použití přípravku Aprovel u pacientů s poruchou renálních funkcí se doporučuje pravidelně monitorovat hladin draslíku a kreatininu v séru. S podáváním přípravku Aprovel pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti.

Hypertenzní pacienti s diabetem typu 2 a ledvinovým onemocněním: účinky irbesartanu na ledvinové poruchy a kardiovaskulární příhody nebyly u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin ve všech skupinách v analýze prováděné během studie jednotné. Zejména se projeví jako méně příznivé u žen a jedinců, kteří nebyli bělošské rasy (viz bod 5.1).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hyperkalemie: jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensin-aldosteronový systém, se při léčbě přípravkem Aprovel může objevit hyperkalemie, a to zejména při současné poruše ledvin, zjevné proteinurii způsobené diabetickým ledvinovým onemocněním a/nebo selhání srdce. U rizikových pacientů se doporučuje pečlivě monitorovat koncentrace draslíku v séru (viz bod 4.5).

Lithium: kombinace lithia a přípravku Aprovel se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií, je stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek, nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: obecně vzato, pacienti s primárním aldosteronismem vnereagují na antihypertenziva působící inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku Aprovel se proto nedoporučuje.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), vedla léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo s antagonisty angiotensin-II receptoru k akutní hypotenzii, azotemii, oligurii anebo vzácně k akutnímu selhání ledvin (viz bod 4.5). Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým cévním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Jak bylo pozorováno u inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu, irbesartan a jiní antagonisté angiotensinu jsou zřetelně méně účinní při snižování krevního tlaku u pacientů černé pleti než u ostatní populace patrně z důvodu vyššího výskytu nízkoreninové hypertenze (viz bod 5.1).

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Laktosa: tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo glukoso-galaktosovou malabsorpcí by tento léčivý přípravek neměli užívat.

Pediatrická populace: irbesartan byl studován u dětské populace ve věku 6 až 16 let, avšak současná data nejsou dostačující na to, aby podpořila rozšíření použití u dětí, dokud nebudou k dispozici další data (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Diuretika a jiná antihypertenziva: jiná antihypertenziva mohou zvyšovat hypotenzivní účinky irbesartanu; Aprovel však již byl bezpečně podáván spolu s jinými antihypertenzivy, jako např. s beta-blokátory, s dlouhodobě účinnými blokátory kalciových kanálů a s thiazidovými diuretiky. Předchozí léčení vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolemii a riziko hypotenze při zahájení terapie přípravkem Aprovel (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky s aliskirenem nebo inhibitory ACE: data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Doplňkové podávání draslíku a diuretika šetřící draslík: na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensinový systém by mohlo současné podávání diuretik šetřících kalium, látek doplňujících přívod draslíku, solných náhražek obsahujících draslík anebo jiných léčivých přípravků, které mohou zvýšit hladiny draslíku v séru (např. heparin) vést k vzestupu sérového draslíku, a proto není tato kombinace doporučena (viz bod 4.4).

Lithium: případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia byly popsány při současném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně nahlášeny i u irbesartanu. Proto se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je doporučeno pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Nesteroidní protizánětlivé léky: jsou-li antagonisté angiotensinu II podávány společně s nesteroidními protizánětlivými přípravky (t.j. selektivními COX-2 inhibitory, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), antihypertenzní účinek může být oslaben. Stejně jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotensinu II a NSAID, může zvyšovat riziko zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující renální poruchou. Opatrnost vyžaduje podání kombinace zvláště u starších osob. Pacienti by měli být přiměřeně hydratováni a mělo by se zvážit sledování renálních funkcí při zahájení souběžné léčby i jeho následná periodicita.

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Aprovel během kojení, Aprovel se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Není známo, zda se irbesartan nebo jeho metabolity u lidí vylučují do mateřského mléka.

Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u potkanů prokázala sekreci irbesartanu nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnější informace viz bod 5.3).

Fertilita

Irbesartan neměl žádný vliv na fertilitu léčených potkanů a jejich potomky až do takových dávek, které vyvolávaly první příznaky parentální toxicity (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě farmakodynamických vlastností látky však není pravděpodobné, že by irbesartan tuto schopnost ovlivnil. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že v průběhu terapie se mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s hypertenzí se celkový výskyt nežádoucích účinků nelišil ve skupině s irbesartanem (56,2%) a ve skupině s placebem (56,5%). Ukončení léčby v důsledku jakéhokoli klinického nebo laboratorního nežádoucího účinku bylo méně časté ve skupině pacientů léčených irbesartanem (3,3%) než u pacientů léčených placebem (4,5%). Výskyt nežádoucích účinků nebyl závislý na dávce (v doporučeném dávkovacím rozmezí), pohlaví, věku, rase nebo trvání léčby.

U diabetických pacientů s hypertenzí s mikroalbuminurií a normálními renálními funkcemi byly ortostatické závratě a ortostatická hypertenze hlášeny u 0,5% těchto pacientů (tj. méně časté), což bylo častěji než v placebové skupině.

Následující tabulka udává nežádoucí účinky, které byly hlášeny v placebem kontrolovaných klinických studiích, v nichž bylo 1 965 pacientů s hypertenzí léčeno irbesartanem. Výrazy označené hvězdičkou (*) se vztahují k nežádoucím účinkům, které byly navíc hlášeny u > 2% diabetických hypertenzních pacientů, s chronickou renální nedostatečností a se zjevnou proteinurií, a hlášených častěji než u placeba.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Také jsou zde uvedeny nežádoucí účinky dodatečně hlášené z postmarketingového sledování. Tyto nežádoucí účinky vycházejí ze spontánních hlášení:

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému:

Není známo: hypersenzitivní reakce jako je vyrážka, kopřivka, angioedém.

Poruchy metabolismu a výživy:

Není známo: hyperkalemie

Poruchy nervového systému:

Časté: závratě, ortostatické závratě*

Není známo: vertigo, bolesti hlavy

Poruchy ucha a labyrintu:

Není známo: tinitus

Srdeční poruchy:

Méně časté: tachykardie

Cévní poruchy:

Časté: ortostatická hypotenze*
Méně časté: návaly horka

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: kašel

Gastrointestinální poruchy:

Časté: nausea/zvracení
Méně časté: průjem, dyspepsie/pyróza
Není známo: poruchy chuti

Poruchy jater a žlučových cest:

Méně časté: žloutenka
Není známo: hepatitida, abnormální jaterní funkce

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Není známo: leukocytoklastická vaskulitida

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: muskuloskeletální bolest*
Není známo: bolesti kloubů a svalů (v některých případech spojené se zvýšenými hladinami kreatinkinasy v plazmě), svalové křeče

Poruchy ledvin a močových cest:

Není známo: snížená funkce ledvin včetně případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Méně časté: sexuální dysfunkce

Celkové poruchy a lokální reakce v místě aplikace:

Časté: únava
Méně časté: bolest na hrudi

Vyšetření:

Velmi časté: Hyperkalemie* se objevila mnohem častěji u diabetických pacientů léčených irbesartanem než u pacientů léčených placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s mikroalbuminurií a normální funkcí ledvin se hyperkalemie ($\geq 5,5$ mE/l) objevila u 29,4% pacientů ve skupině s 300 mg irbesartanu a u 22% pacientů ve skupině s placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s chronickou renální insuficiencí a zjevnou proteinurií, se objevila hyperkalemie ($\geq 5,5$ mE/l) u 46,3% pacientů ve skupině s irbesartanem a u 26,3% pacientů ve skupině s placebem.

Časté: U subjektů léčených irbesartanem byl často (1,7%) pozorován signifikantní vzestup plazmatické kreatinkinázy. V žádném případě toto zvýšení nebylo spojeno se zjištěnými klinickými muskuloskeletálními příhodami. Pokles hemoglobinu, který nebyl klinicky významný, byl pozorován u 1,7% pacientů s hypertenzí a pokročilým diabetickým ledvinným onemocněním léčených irbesartanem.

Pediatrická populace

V randomizované studii s 318 dětmi a mladistvými s hypertenzí ve věku 6 až 16 let se během 3týdenní dvojité slepé fáze vyskytly tyto nežádoucí účinky: bolesti hlavy (7,9%), hypotenze (2,2%), závratě (1,9%) a kašel (0,9%). V 26týdenním otevřeném období této studie nejčastěji zaznamenané

abnormality laboratorních vyšetření byly vzestup kreatininu (6,5%) a zvýšené hodnoty CK u 2% dětských příjemců.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

U dospělých osob, které dostávaly irbesartan v dávkách až 900 mg denně po 8 týdnů, se neobjevily toxické příznaky. Jako nejpravděpodobnější projev předávkování lze očekávat hypotenzi a tachykardii; také by se mohla objevit bradykardie z předávkování. O terapii předávkování přípravkem Aprovelu nejsou dostupné specifické informace. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčení musí být symptomatické a podpůrné. Navrhovaná opatření jsou vyvolání zvracení a/nebo laváž žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné podání aktivního uhlí. Hemodialýzou se irbesartan neodstraní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, samotní.
ATC kód: C09CA04.

Mechanismus působení: Irbesartan je silně působící, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (receptor typu AT₁). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT₁ receptorem, a to bez zřetele ke zdroji anebo způsobu syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonické ovlivnění angiotensin-II (AT₁) receptorů vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Samotným irbesartanem v doporučených dávkách nejsou hladiny draslíku v séru významně ovlivněny. Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan nevyžaduje metabolickou aktivaci, aby byl účinný.

Klinická účinnost:

Hypertenze

Irbesartan snižuje krevní tlak, srdeční frekvenci mění minimálně. Při podávání jednou denně je snížení krevního tlaku závislé na dávce a má tendenci vytvářet plató při dávkách vyšších než 300 mg. Dávky 150-300 mg jednou denně snižují krevní tlak vleže nebo vsedě v nejnižším bodě účinku (tj. za 24 hodiny po podání) průměrně o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) více než placebo.

Nejvýraznějšího snížení krevního tlaku je dosaženo do 3-6 hodin po podání a hypotenzní účinek se udržuje nejméně 24 hodiny. Ještě za 24 hodin po podání doporučených dávek dosahoval pokles tlaku krve 60-70% maximálního poklesu diastolického a systolického tlaku. Dávka 150 mg podávaná jednou denně vedla k podobným minimálním a průměrným 24-hodinovým změnám krevního tlaku jako stejná celková dávka rozdělená do dvou jednotlivých denních dávek.

Hypotenzní účinek přípravku Aprovel je patrný do 1-2 týdnů, maximální efekt se objevuje 4-6 týdnů po zahájení terapie. Antihypertenzní účinek se udržuje v průběhu dlouhodobé léčby. Po ukončení terapie se krevní tlak postupně vrací k původním hodnotám. Rebound-hypertenze nebyla pozorována. Hypotenzní účinky irbesartanu a thiazidových diuretik jsou additivní. U pacientů, u nichž irbesartan sám krevní tlak dostatečně nesnižuje, vyvolá přidání malé dávky hydrochlorothiazidu (12,5 mg) jednou denně další snížení krevního tlaku; to v období minima účinku dosahuje ve srovnání s placebem 7-10/3-6 mmHg (systolický/diastolický).

Účinnost přípravku Aprovel není ovlivněna věkem ani pohlavím. Hypertonici černé pleti reagují na monoterapii irbesartanem zřetelně slaběji, tak jak je tomu i u ostatních léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensinový systém. Jestliže se irbesartan podává společně s malou dávkou

hydrochlorothiazidu (např. 12,5 mg denně), blíží se reakce černých hypertoniků reakci pacientů bílé pleti.

Irbesartan nemá klinicky významný účinek na hladinu kyseliny močové v séru anebo na vylučování kyseliny močové močí.

Pediatrická populace

Snížení krevního tlaku s cílovými titrovanými dávkami irbesartanu 0,5 mg/kg (nízká), 1,5 mg/kg (střední) a 4,5 mg/kg (vysoká) bylo hodnoceno u 318 dětí a mladistvých ve věku 6 až 16 let s hypertenzí nebo s rizikem (diabetici, hypertenze v rodinné anamnéze) během 3týdenního období. Po třech týdnech průměrné snížení od výchozích hodnot u primární proměnné účinnosti – hodnoty systolického tlaku vsedě (SeSBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu - *trough*) - bylo 11,7 mmHg (nízká dávka), 9,3 mmHg (střední dávka) a 13,2 mmHg (vysoká dávka). Rozdíl mezi těmito dávkami nebyl signifikantní. Korigované průměrné změny hodnoty diastolického krevního tlaku v sedě (SeDBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu - *trough*) byly tyto: 3,8 mmHg (nízká dávka), 3,2 mmHg (střední dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). V průběhu dalších dvou týdnů, kdy pacienti byli re-randomizováni buď do skupiny s léčivým přípravkem nebo do skupiny s placebem, u pacientů na placebo došlo o ke zvýšení SeSBP o 2,4 mmHg a SeDBP o 2,0 mmHg ve srovnání se změnami +0,1, resp. -0,3 mmHg u pacientů na všech dávkách irbesartanu (viz bod 4.2).

Hypertenze a diabetes typu 2 s renálním onemocněním

Studie "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" ukazuje, že irbesartan zpomaluje progresi renálního onemocnění u pacientů s chronickou renální nedostatečností a zjevnou proteinurií. IDNT byla dvojitě slepá, kontrolovaná studie srovnávající morbiditu a mortalitu u nemocných léčených přípravkem Aprovel, amlodipinem a placebem. U 1715 pacientů s hypertenzí a diabetem typu 2, proteinurií ≥ 900 mg/den a s hladinou kreatininu v séru mezi 1,0 - 3,0 mg/dl byl hodnocen dlouhodobý účinek (průměrně 2,6 roku) přípravku Aprovel na vývoj renálního onemocnění a na mortalitu ze všech příčin. Pacientům byly titrovány dávky od 75 mg do udržovací dávky 300 mg přípravku Aprovel, od 2,5 mg do 10 mg amlodipinu nebo placebo dle snášenlivosti. Pacienti ve všech léčebných skupinách obvykle dostávali mezi 2 a 4 antihipertenzivy (např. diuretika, betablokátory, alfablokátory) k dosažení předdefinovaného cílového krevního tlaku $\leq 135/85$ mmHg nebo snížení systolického tlaku o 10 mmHg, pokud výchozí tlak byl > 160 mmHg. Šedesát procent (60%) pacientů ve skupině placebo dosáhlo tohoto cílového krevního tlaku, v irbesartanové skupině to bylo 76% a ve skupině s amlodipinem 78%. Irbesartan významně snížil relativní riziko dosažení základního kombinovaného cílového parametru, kterým bylo zdvojnásobení sérové hladiny kreatininu, konečná fáze renálního onemocnění (ESRD) nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Přibližně 33% pacientů ve skupině léčené irbesartanem dosáhlo primárního kombinovaného cílového parametru týkajícího se renálních funkcí ve srovnání s 39% pacientů ve skupině s placebem a se 41% pacientů užívajících amlodipin [20% snížení relativního rizika proti placebo ($p = 0,024$) a 23% snížení relativního rizika ve srovnání s amlodipinem ($p = 0,006$)]. Při analýze jednotlivých komponentů primárního cílového parametru nebyl pozorován žádný vliv na celkovou mortalitu, zatímco byl zjištěn pozitivní trend ve snížení ESRD a významné snížení zdvojnásobení sérových koncentrací kreatininu.

Byla provedena analýza účinku v podskupinách vytvořených podle pohlaví, rasy, věku, trvání diabetu, vstupního krevního tlaku, hladiny kreatininu v séru a albuminurie. U žen a černochů, kteří reprezentovali 32%, resp. 26% celkové populace ve studii, nebyl prospěch pro ledviny průkazný, ačkoli interval spolehlivosti to nevylučuje. Pro sekundární cílový bod fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod nebyl v rámci celé populace rozdíl mezi dále uvedenými třemi skupinami, ačkoli byl vidět zvýšený výskyt nefatálního IM u žen a snížený výskyt nefatálního IM u mužů v irbesartanové skupině proti režimu založeném na placebu. Byl pozorován zvýšený výskyt nefatálního IM a CMP u žen v irbesartanovém režimu ve srovnání s režimem založeném na amlodipinu, zatímco hospitalizace kvůli srdečnímu selhání byla snížena v celé sledované populaci. Nicméně, pro tyto nálezy u žen nebylo nalezeno žádné definitivní vysvětlení.

Studie "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" ukazuje, že 300 mg irbesartanu zpomaluje vznik zjevné proteinurie u pacientů s mikroalbuminurií. IRMA 2 byla placebem kontrolovaná dvojitě slepá studie morbidit na 590

pacientech s diabetem typu 2, mikroalbuminurií (30-300 mg/den) a normální funkcí ledvin (hladina kreatininu v séru $\leq 1,5$ mg/dl u mužů a $< 1,1$ mg/dl u žen). Studie sledovala dlouhodobé účinky (2 roky) přípravku Aprovel na rozvoj klinické (zjevné) proteinurie (rychlost vylučování albuminu močí (UAER) > 300 mg/den a zvýšení UAER o minimálně 30% ve srovnání s výchozí hodnotou). Předdefinovaný cílový krevní tlak byl $\leq 135/85$ mmHg. Aby bylo dosaženo cílového krevního tlaku, byla dle potřeby přidána další antihypertenziva (vyjma ACE inhibitorů, antagonistů receptorů pro angiotensin II a dihydropyridinových vápníkových blokátorů). Zatímco podobného krevního tlaku bylo dosaženo ve všech léčených skupinách, méně subjektů ve skupině s 300 mg irbesartanu (5,2%) než s placebem (14,9%) nebo se 150 mg irbesartanu (9,7%) dosáhlo cílového parametru, kterým byla zjevná proteinurie, čímž bylo prokázáno, že podávání vyšších dávek snižuje relativní riziko o 70%, ve srovnání s placebem ($p = 0,0004$). Doprovodné zlepšení rychlosti glomerulární filtrace (GFR) nebylo během prvních tří měsíců léčby pozorováno. Zpomalení progresy onemocnění ke klinické proteinurii bylo evidentní již za tři měsíce a pokračovalo celé 2 roky. Regrese k normoalbuminurii (< 30 mg/den) byla častější ve skupině s 300 mg přípravku Aprovel (34%) než ve skupině s placebem (21%).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se irbesartan dobře absorbuje: při sledování absolutní biologické dostupnosti byly zjištěny hodnoty přibližně 60-80%. Současný příjem potravy biologickou dostupnost irbesartanu významně neovlivňuje. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 96%, vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Distribuční objem je 53 - 93 litry. Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu se 80-85% radioaktivity v cirkulující plazmě dá přisoudit nezměněnému irbesartanu. Irbesartan se metabolizuje v játrech konjugací na glukuronid a oxidací. Hlavní metabolit v krevním oběhu je glukuronid irbesartanu (přibližně 6%). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan se primárně oxiduje cytochromem P450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam.

Irbesartan má lineární farmakokinetiku závislou na dávce, a to v dávkovém rozmezí od 10 do 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg (dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky) je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 1,5-2 hodiny po perorálním podání. Celková clearance a renální clearance jsou 157-176 resp. 3-3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11-15 hodin. Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze zjistit omezenou

kumulaci irbesartanu v plazmě (< 20%). V jedné studii byly u hypertoniček zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Dávkování pro ženy není třeba upravovat. Hodnoty AUC a C_{max} irbesartanu byly také o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18-40 let). Terminální eliminační poločas se však významně neliší. U starších pacientů není třeba dávkování upravovat.

Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním anebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu lze asi 20% radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2% dávky se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan.

Pediatrická populace

Farmakokinetika irbesartanu byla hodnocena u 23 dětí s hypertenzí po podání jedné a opakovaných denních dávek irbesartanu (2 mg/kg) až do maximální denní dávky 150 mg po dobu 4 týdnů. U 21 z těchto 23 dětí bylo možno srovnat farmakokinetiku s dospělými (dvanáct dětí bylo starších než 12 let, devět dětí mělo mezi 6 až 12 lety). Výsledky ukázaly, že hodnoty C_{max} , AUC a clearance byly srovnatelné s výsledky pozorovanými u dospělých pacientů, kteří dostávali 150 mg irbesartanu denně. Po opakovaném dávkování jednou denně byla pozorována omezená akumulace irbesartanu v plazmě (18%).

Porucha funkce ledvin: u pacientů s poruchou funkce ledvin anebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan se hemodialýzou neodstraní.

Porucha funkce jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny.

U pacientů s těžkou poruchou jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly nalezeny náznaky abnormálního systémového toxického ovlivnění anebo ovlivnění cílových orgánů při použití klinicky relevantních dávek. V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg denně u potkanů a ≥ 100 mg/kg denně u makaků) snížení erytrocytárních parametrů (počtu erytrocytů, množství hemoglobinu, hematokritu). Velmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg denně) vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků; tyto změny byly zhodnoceny jako sekundární projevy hypotenze účinku léčivého přípravku, které způsobily snížení renální perfuze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk (u potkanů v dávkách ≥ 90 mg/kg denně, u makaků v dávkách ≥ 10 mg/kg denně). Všechny tyto změny se považují za kauzálně spojené s farmakologickým účinkem irbesartanu. Nezdá se, že by pro terapeutické dávkování irbesartanu u lidí byla hyperplazie/hypertrofie renálních juxtaglomerulárních buněk jakkoliv relevantní.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenita nebo kancerogenita.

Fertilita a reprodukční chování nebyly ve studiích se samci a samicemi potkanů ovlivněny ani po perorálních dávkách irbesartanu vyvolávajících parentální toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/den), včetně úmrtí při nejvyšší dávce. Nebyly pozorovány žádné významné účinky na počet žlutých tělísek, usazení oplodněných vajíček nebo živé plody. Irbesartan neovlivňoval přežití, vývoj ani reprodukci potomků. Studie na pokusných zvířatech ukázaly, že radioaktivně značený irbesartan je detekován v plodech potkanů a králíků. Irbesartan je vylučován do mateřského mléka kojících samic potkanů.

Studie s irbesartanem u pokusných zvířat ukázaly přechodné toxické účinky (zvětšení kavity ledvinových pánviček, hydroureter nebo podkožní edémy) u potkaních fetů, tyto změny se po porodu upravily. U králíků byly zjištěny aborty anebo časná resorpce po dávkách vyvolávajících zřetelnou maternální toxicitu, včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo u králíků zjištěny nebyly.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát
Koloidní hydratovaný oxid křemičitý
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Poloxamer 188

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 14 tablet v PVC/PVDC/Aluminiovém blistru.
Krabičky obsahující 28 tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 56 tablet v PVC/PVDC/ Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 98 tablet v PVC/PVDC/ Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 56 x 1 tabletu v PVC/PVDC/Aluminiových perforovaných blistrech pro jednotlivé dávky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. srpna 1997

Datum posledního prodloužení: 27. srpna 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aprovel 150 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje irbesartanum 150 mg

Pomocná látka se známým účinkem: 30,75 mg monohydrátu laktosy v 1 tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá až téměř bílá, bikonvexní, oválná, na jedné straně se znakem srdce a na druhé straně s vyraženým číslem 2772.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Aprovel je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

Také je indikován k léčbě onemocnění ledvin u dospělých pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu jako součást antihypertenzního léčebného režimu (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obvyklá doporučená úvodní a udržovací dávka je 150 mg jednou denně, spolu s jídlem anebo bez něho. Aprovel v dávce 150 mg jednou denně obvykle zaručí lepší 24-hodinovou kontrolu krevního tlaku než v dávce 75 mg. Je však možné uvážit zahájení léčby dávkou 75 mg, zejména u hemodialyzovaných pacientů a u pacientů starších než 75 let.

Pacientům, u nichž nedostačuje dávka 150 mg jednou denně, je možné dávku přípravku Aprovel zvýšit na 300 mg, anebo je možné přidat jiná antihypertenziva (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Ukázalo se, že zejména přidání diuretika jako např. hydrochlorothiazidu má v kombinaci s přípravkem Aprovel aditivní účinek (viz bod 4.5).

U hypertenzních pacientů s diabetem typu 2 by měla být léčba zahájena dávkou 150 mg irbesartanu jednou denně a zvyšována až do 300 mg jednou denně, což je preferovaná udržovací dávka pro léčbu ledvinového onemocnění.

Prospěšnost přípravku Aprovel v léčbě poškození ledvin u hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu byla prokázána ve studiích, kde byl irbesartan, dle potřeby, podáván spolu s jinými antihypertenzivy tak, aby bylo dosaženo požadovaných hodnot krevního tlaku (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Porucha ledvin: u pacientů s porušenou renální funkcí není úprava dávkování nutná. U pacientů léčených dialýzou je třeba zvážit podávání nižších počátečních dávek (75 mg) (viz bod 4.4).

Porucha jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater není třeba úprava dávkování. S podáním přípravku pacientům s těžkou poruchou jater nejsou klinické zkušenosti.

Starší pacienti: u pacientů starších než 75 let je sice vhodné zvážit možnost zahájit terapii dávkou 75 mg, úprava dávkování však u starších pacientů obvykle nebývá nutná.

Pediatriká populace: bezpečnost a účinnost přípravku Aprovel u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování u dětí.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

Současné užívání přípravku Aprovel s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypovolemie: symptomatická hypotenze, zejména po první dávce, se může objevit u pacientů s hypovolemií příp. sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjmech nebo zvracení. Tyto stavy by měly být upraveny před podáváním přípravku Aprovel.

Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií, anebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a renální insuficience, jestliže jsou léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími renin-angiotensin-aldosteronový systém. U přípravku Aprovel tato situace sice není dokumentována; u antagonistů receptoru pro angiotensin-II je však třeba podobný účinek předpokládat.

Porucha ledvin a transplantace ledvin: při použití přípravku Aprovel u pacientů s poruchou renálních funkcí se doporučuje pravidelně monitorovat hladin draslíku a kreatininu v séru. S podáváním přípravku Aprovel pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti.

Hypertenzní pacienti s diabetem typu 2 a ledvinovým onemocněním: účinky irbesartanu na ledvinové poruchy a kardiovaskulární příhody nebyly u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin ve všech skupinách v analýze prováděné během studie jednotné. Zejména se projeví jako méně příznivé u žen a jedinců, kteří nebyli bělošské rasy (viz bod 5.1).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hyperkalemie: jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensin-aldosteronový systém, se při léčbě přípravkem Aprovel může objevit hyperkalemie, a to zejména při současné poruše ledvin, zjevné proteinurii způsobené diabetickým ledvinovým onemocněním a/nebo selhání srdce. U rizikových pacientů se doporučuje pečlivě monitorovat koncentrace draslíku v séru (viz bod 4.5).

Lithium: kombinace lithia a přípravku Aprovel se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií, je stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek, nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: obecně vzato, pacienti s primárním aldosteronismem vnereagují na antihypertenziva působící inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku Aprovel se proto nedoporučuje.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), vedla léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo s antagonisty angiotensin-II receptoru k akutní hypotenzii, azotemii, oligurii anebo vzácně k akutnímu selhání ledvin (viz bod 4.5). Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým cévním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Jak bylo pozorováno u inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu, irbesartan a jiní antagonisté angiotensinu jsou zřetelně méně účinní při snižování krevního tlaku u pacientů černé pleti než u ostatní populace patrně z důvodu vyššího výskytu nízkoreninové hypertenze (viz bod 5.1).

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Laktosa: tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo glukoso-galaktosovou malabsorpcí by tento léčivý přípravek neměli užívat.

Pediatrická populace: irbesartan byl studován u dětské populace ve věku 6 až 16 let, avšak současná data nejsou dostačující na to, aby podpořila rozšíření použití u dětí, dokud nebudou k dispozici další data (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Diuretika a jiná antihypertenziva: jiná antihypertenziva mohou zvyšovat hypotenzivní účinky irbesartanu; Aprovel však již byl bezpečně podáván spolu s jinými antihypertenzivy, jako např. s beta-blokátory, s dlouhodobě účinnými blokátory kalciových kanálů a s thiazidovými diuretiky. Předchozí léčení vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolemii a riziko hypotenze při zahájení terapie přípravkem Aprovel (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky s aliskirenem nebo inhibitory ACE: Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Doplňkové podávání draslíku a diuretika šetřící draslík: na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensinový systém by mohlo současné podávání diuretik šetřících kalium, látek doplňujících přívod draslíku, solných náhražek obsahujících draslík anebo jiných léčivých přípravků, které mohou zvýšit hladiny draslíku v séru (např. heparin) vést k vzestupu sérového draslíku, a proto není tato kombinace doporučena (viz bod 4.4).

Lithium: případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia byly popsány při současném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně nahlášeny i u irbesartanu. Proto se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je doporučeno pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Nesteroidní protizánětlivé léky: jsou-li antagonisté angiotensinu II podávány společně s nesteroidními protizánětlivými přípravky (t.j. selektivními COX-2 inhibitory, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), antihypertenzní účinek může být oslaben.

Stejně jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotensinu II a NSAID, může zvyšovat riziko zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující renální poruchou. Opatrnost vyžaduje podání kombinace zvláště u starších osob. Pacienti by měli být přiměřeně hydratováni a mělo by se zvážit sledování renálních funkcí při zahájení souběžné léčby i jeho následná periodicita.

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Aprovel během kojení, Aprovel se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Není známo, zda se irbesartan nebo jeho metabolity u lidí vylučují do mateřského mléka.

Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u potkanů prokázala sekreci irbesartanu nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnější informace viz bod 5.3).

Fertilita

Irbesartan neměl žádný vliv na fertilitu léčených potkanů a jejich potomky až do takových dávek, které vyvolávaly první příznaky parentální toxicity (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě farmakodynamických vlastností látky však není pravděpodobné, že by irbesartan tuto schopnost ovlivnil. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že v průběhu terapie se mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s hypertenzí se celkový výskyt nežádoucích účinků nelišil ve skupině s irbesartanem (56,2%) a ve skupině s placebem (56,5%). Ukončení léčby v důsledku jakéhokoliv klinického nebo laboratorního nežádoucího účinku bylo méně časté ve skupině pacientů léčených irbesartanem (3,3%) než u pacientů léčených placebem (4,5%). Výskyt nežádoucích účinků nebyl závislý na dávce (v doporučeném dávkovacím rozmezí), pohlaví, věku, rase nebo trvání léčby.

U diabetických pacientů s hypertenzí s mikroalbuminurií a normálními renálními funkcemi byly ortostatické závratě a ortostatická hypertenze hlášeny u 0,5% těchto pacientů (tj. méně časté), což bylo častěji než v placebové skupině.

Následující tabulka udává nežádoucí účinky, které byly hlášeny v placebem kontrolovaných klinických studiích, v nichž bylo 1 965 pacientů s hypertenzí léčeno irbesartanem. Výrazy označené hvězdičkou (*) se vztahují k nežádoucím účinkům, které byly navíc hlášeny u > 2% diabetických hypertenzních pacientů, s chronickou renální nedostatečností a se zjevnou proteinurií, a hlášených častěji než u placeba.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Také jsou zde uvedeny nežádoucí účinky dodatečně hlášené z postmarketingového sledování. Tyto nežádoucí účinky vycházejí ze spontánních hlášení:

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému:

Není známo: hypersenzitivní reakce jako je vyrážka, kopřivka, angioedém.

Poruchy metabolismu a výživy:

Není známo: hyperkalemie

Poruchy nervového systému:

Časté: závratě, ortostatické závratě*

Není známo: vertigo, bolesti hlavy

Poruchy ucha a labyrintu:

Není známo: tinitus

Srdeční poruchy:

Méně časté: tachykardie

Cévní poruchy:

Časté: ortostatická hypotenze*
Méně časté: návaly horka

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: kašel

Gastrointestinální poruchy:

Časté: nausea/zvracení
Méně časté: průjem, dyspepsie/pyróza
Není známo: poruchy chuti

Poruchy jater a žlučových cest:

Méně časté: žloutenka
Není známo: hepatitida, abnormální jaterní funkce

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Není známo: leukocytoklastická vaskulitida

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: muskuloskeletální bolest*
Není známo: bolesti kloubů a svalů (v některých případech spojené se zvýšenými hladinami kreatinkinasy v plazmě), svalové křeče

Poruchy ledvin a močových cest:

Není známo: snížená funkce ledvin včetně případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Méně časté: sexuální dysfunkce

Celkové poruchy a lokální reakce v místě aplikace:

Časté: únava
Méně časté: bolest na hrudi

Vyšetření:

Velmi časté: Hyperkalemie* se objevila mnohem častěji u diabetických pacientů léčených irbesartanem než u pacientů léčených placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s mikroalbuminurií a normální funkcí ledvin se hyperkalemie ($\geq 5,5$ mE/l) objevila u 29,4% pacientů ve skupině s 300 mg irbesartanu a u 22% pacientů ve skupině s placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s chronickou renální insuficiencí a zjevnou proteinurií, se objevila hyperkalemie ($\geq 5,5$ mE/l) u 46,3% pacientů ve skupině s irbesartanem a u 26,3% pacientů ve skupině s placebem.

Časté: U subjektů léčených irbesartanem byl často (1,7%) pozorován signifikantní vzestup plazmatické kreatinkinázy. V žádném případě toto zvýšení nebylo spojeno se zjištěnými klinickými muskuloskeletálními příhodami. Pokles hemoglobinu, který nebyl klinicky významný, byl pozorován u 1,7% pacientů s hypertenzí a pokročilým diabetickým ledvinným onemocněním léčených irbesartanem.

Pediatrická populace

V randomizované studii s 318 dětmi a mladistvými s hypertenzí ve věku 6 až 16 let se během 3týdenní dvojité slepé fáze vyskytly tyto nežádoucí účinky: bolesti hlavy (7,9%), hypotenze (2,2%), závratě (1,9%) a kašel (0,9%). V 26týdenním otevřeném období této studie nejčastěji zaznamenané

abnormality laboratorních vyšetření byly vzestup kreatininu (6,5%) a zvýšené hodnoty CK u 2% dětských příjemců.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

U dospělých osob, které dostávaly irbesartan v dávkách až 900 mg denně po 8 týdnů, se neobjevily toxické příznaky. Jako nejpravděpodobnější projev předávkování lze očekávat hypotenzi a tachykardii; také by se mohla objevit bradykardie z předávkování. O terapii předávkování přípravkem Aprovelu nejsou dostupné specifické informace. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčení musí být symptomatické a podpůrné. Navrhovaná opatření jsou vyvolání zvracení a/nebo laváž žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné podání aktivního uhlí. Hemodialýzou se irbesartan neodstraní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, samotní.
ATC kód: C09CA04.

Mechanismus působení: Irbesartan je silně působící, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (receptor typu AT₁). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT₁ receptorem, a to bez zřetele ke zdroji anebo způsobu syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonické ovlivnění angiotensin-II (AT₁) receptorů vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Samotným irbesartanem v doporučených dávkách nejsou hladiny draslíku v séru významně ovlivněny. Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan nevyžaduje metabolickou aktivaci, aby byl účinný.

Klinická účinnost:

Hypertenze

Irbesartan snižuje krevní tlak, srdeční frekvenci mění minimálně. Při podávání jednou denně je snížení krevního tlaku závislé na dávce a má tendenci vytvářet plató při dávkách vyšších než 300 mg. Dávky 150-300 mg jednou denně snižují krevní tlak vleže nebo vsedě v nejnižším bodě účinku (tj. za 24 hodiny po podání) průměrně o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) více než placebo.

Nejvýraznějšího snížení krevního tlaku je dosaženo do 3-6 hodin po podání a hypotenzní účinek se udržuje nejméně 24 hodiny. Ještě za 24 hodin po podání doporučených dávek dosahoval pokles tlaku krve 60-70% maximálního poklesu diastolického a systolického tlaku. Dávka 150 mg podávaná jednou denně vedla k podobným minimálním a průměrným 24-hodinovým změnám krevního tlaku jako stejná celková dávka rozdělená do dvou jednotlivých denních dávek.

Hypotenzní účinek přípravku Aprovel je patrný do 1-2 týdnů, maximální efekt se objevuje 4-6 týdnů po zahájení terapie. Antihypertenzní účinek se udržuje v průběhu dlouhodobé léčby. Po ukončení terapie se krevní tlak postupně vrací k původním hodnotám. Rebound-hypertenze nebyla pozorována. Hypotenzní účinky irbesartanu a thiazidových diuretik jsou additivní. U pacientů, u nichž irbesartan sám krevní tlak dostatečně nesnižuje, vyvolá přidání malé dávky hydrochlorothiazidu (12,5 mg) jednou denně další snížení krevního tlaku; to v období minima účinku dosahuje ve srovnání s placebem 7-10/3-6 mmHg (systolický/diastolický).

Účinnost přípravku Aprovel není ovlivněna věkem ani pohlavím. Hypertonici černé pleti reagují na monoterapii irbesartanem zřetelně slaběji, tak jak je tomu i u ostatních léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensinový systém. Jestliže se irbesartan podává společně s malou dávkou

hydrochlorothiazidu (např. 12,5 mg denně), blíží se reakce černých hypertoniků reakci pacientů bílé pleti.

Irbesartan nemá klinicky významný účinek na hladinu kyseliny močové v séru anebo na vylučování kyseliny močové močí.

Pediatrická populace

Snížení krevního tlaku s cílovými titrovanými dávkami irbesartanu 0,5 mg/kg (nízká), 1,5 mg/kg (střední) a 4,5 mg/kg (vysoká) bylo hodnoceno u 318 dětí a mladistvých ve věku 6 až 16 let s hypertenzí nebo s rizikem (diabetici, hypertenze v rodinné anamnéze) během 3týdenního období. Po třech týdnech průměrné snížení od výchozích hodnot u primární proměnné účinnosti – hodnoty systolického tlaku vsedě (SeSBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu - *trough*) - bylo 11,7 mmHg (nízká dávka), 9,3 mmHg (střední dávka) a 13,2 mmHg (vysoká dávka). Rozdíl mezi těmito dávkami nebyl signifikantní. Korigované průměrné změny hodnoty diastolického krevního tlaku v sedě (SeDBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu - *trough*) byly tyto: 3,8 mmHg (nízká dávka), 3,2 mmHg (střední dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). V průběhu dalších dvou týdnů, kdy pacienti byli re-randomizováni buď do skupiny s léčivým přípravkem nebo do skupiny s placebem, u pacientů na placebo došlo o ke zvýšení SeSBP o 2,4 mmHg a SeDBP o 2,0 mmHg ve srovnání se změnami +0,1, resp. -0,3 mmHg u pacientů na všech dávkách irbesartanu (viz bod 4.2).

Hypertenze a diabetes typu 2 s renálním onemocněním

Studie "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" ukazuje, že irbesartan zpomaluje progresi renálního onemocnění u pacientů s chronickou renální nedostatečností a zjevnou proteinurií. IDNT byla dvojité slepá, kontrolovaná studie srovnávající morbiditu a mortalitu u nemocných léčených přípravkem Aprovel, amlodipinem a placebem. U 1715 pacientů s hypertenzí a diabetem typu 2, proteinurií ≥ 900 mg/den a s hladinou kreatininu v séru mezi 1,0 - 3,0 mg/dl byl hodnocen dlouhodobý účinek (průměrně 2,6 roku) přípravku Aprovel na vývoj renálního onemocnění a na mortalitu ze všech příčin. Pacientům byly titrovány dávky od 75 mg do udržovací dávky 300 mg přípravku Aprovel, od 2,5 mg do 10 mg amlodipinu nebo placebo dle snášenlivosti. Pacienti ve všech léčebných skupinách obvykle dostávali mezi 2 a 4 antihypertenzivy (např. diuretika, betablokátory, alfablokátory) k dosažení předdefinovaného cílového krevního tlaku $\leq 135/85$ mmHg nebo snížení systolického tlaku o 10 mmHg, pokud výchozí tlak byl > 160 mmHg. Šedesát procent (60%) pacientů ve skupině placebo dosáhlo tohoto cílového krevního tlaku, v irbesartanové skupině to bylo 76% a ve skupině s amlodipinem 78%. Irbesartan významně snížil relativní riziko dosažení základního kombinovaného cílového parametru, kterým bylo zdvojnásobení sérové hladiny kreatininu, konečná fáze renálního onemocnění (ESRD) nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Přibližně 33% pacientů ve skupině léčené irbesartanem dosáhlo primárního kombinovaného cílového parametru týkajícího se renálních funkcí ve srovnání s 39% pacientů ve skupině s placebem a se 41% pacientů užívajících amlodipin [20% snížení relativního rizika proti placebo ($p = 0,024$) a 23% snížení relativního rizika ve srovnání s amlodipinem ($p = 0,006$)]. Při analýze jednotlivých komponentů primárního cílového parametru nebyl pozorován žádný vliv na celkovou mortalitu, zatímco byl zjištěn pozitivní trend ve snížení ESRD a významné snížení zdvojnásobení sérových koncentrací kreatininu.

Byla provedena analýza účinku v podskupinách vytvořených podle pohlaví, rasy, věku, trvání diabetu, vstupního krevního tlaku, hladiny kreatininu v séru a albuminurie. U žen a černochů, kteří reprezentovali 32%, resp. 26% celkové populace ve studii, nebyl prospěch pro ledviny průkazný, ačkoli interval spolehlivosti to nevylučuje. Pro sekundární cílový bod fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod nebyl v rámci celé populace rozdíl mezi dále uvedenými třemi skupinami, ačkoli byl vidět zvýšený výskyt nefatálního IM u žen a snížený výskyt nefatálního IM u mužů v irbesartanové skupině proti režimu založeném na placebu. Byl pozorován zvýšený výskyt nefatálního IM a CMP u žen v irbesartanovém režimu ve srovnání s režimem založeném na amlodipinu, zatímco hospitalizace kvůli srdečnímu selhání byla snížena v celé sledované populaci. Nicméně, pro tyto nálezy u žen nebylo nalezeno žádné definitivní vysvětlení.

Studie "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" ukazuje, že 300 mg irbesartanu zpomaluje vznik zjevné proteinurie u pacientů s mikroalbuminurií. IRMA 2 byla placebem kontrolovaná dvojité slepá studie morbidit na 590

pacientech s diabetem typu 2, mikroalbuminurií (30-300 mg/den) a normální funkcí ledvin (hladina kreatininu v séru $\leq 1,5$ mg/dl u mužů a $< 1,1$ mg/dl u žen). Studie sledovala dlouhodobé účinky (2 roky) přípravku Aprovel na rozvoj klinické (zjevné) proteinurie (rychlost vylučování albuminu močí (UAER) > 300 mg/den a zvýšení UAER o minimálně 30% ve srovnání s výchozí hodnotou). Předdefinovaný cílový krevní tlak byl $\leq 135/85$ mmHg. Aby bylo dosaženo cílového krevního tlaku, byla dle potřeby přidána další antihypertenziva (vyjma ACE inhibitorů, antagonistů receptorů pro angiotensin II a dihydropyridinových vápníkových blokátorů). Zatímco podobného krevního tlaku bylo dosaženo ve všech léčených skupinách, méně subjektů ve skupině s 300 mg irbesartanu (5,2%) než s placebem (14,9%) nebo se 150 mg irbesartanu (9,7%) dosáhlo cílového parametru, kterým byla zjevná proteinurie, čímž bylo prokázáno, že podávání vyšších dávek snižuje relativní riziko o 70%, ve srovnání s placebem ($p = 0,0004$). Doprovodné zlepšení rychlosti glomerulární filtrace (GFR) nebylo během prvních tří měsíců léčby pozorováno. Zpomalení progresu onemocnění ke klinické proteinurii bylo evidentní již za tři měsíce a pokračovalo celé 2 roky. Regrese k normoalbuminurii (< 30 mg/den) byla častější ve skupině s 300 mg přípravku Aprovel (34%) než ve skupině s placebem (21%).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se irbesartan dobře absorbuje: při sledování absolutní biologické dostupnosti byly zjištěny hodnoty přibližně 60-80%. Současný příjem potravy biologickou dostupnost irbesartanu významně neovlivňuje. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 96%, vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Distribuční objem je 53 - 93 litry. Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu se 80-85% radioaktivity v cirkulující plazmě dá přisoudit nezměněnému irbesartanu. Irbesartan se metabolizuje v játrech konjugací na glukuronid a oxidací. Hlavní metabolit v krevním oběhu je glukuronid irbesartanu (přibližně 6%). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan se primárně oxiduje cytochromem P450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam.

Irbesartan má lineární farmakokinetiku závislou na dávce, a to v dávkovém rozmezí od 10 do 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg (dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky) je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 1,5-2 hodiny po perorálním podání. Celková clearance a renální clearance jsou 157-176 resp. 3-3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11-15 hodin. Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze zjistit omezenou

kumulaci irbesartanu v plazmě (< 20%). V jedné studii byly u hypertoniček zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Dávkování pro ženy není třeba upravovat. Hodnoty AUC a C_{max} irbesartanu byly také o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18-40 let). Terminální eliminační poločas se však významně neliší. U starších pacientů není třeba dávkování upravovat.

Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním anebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu lze asi 20% radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2% dávky se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan.

Pediatrická populace

Farmakokinetika irbesartanu byla hodnocena u 23 dětí s hypertenzí po podání jedné a opakovaných denních dávek irbesartanu (2 mg/kg) až do maximální denní dávky 150 mg po dobu 4 týdnů. U 21 z těchto 23 dětí bylo možno srovnat farmakokinetiku s dospělými (dvanáct dětí bylo starších než 12 let, devět dětí mělo mezi 6 až 12 lety). Výsledky ukázaly, že hodnoty C_{max} , AUC a clearance byly srovnatelné s výsledky pozorovanými u dospělých pacientů, kteří dostávali 150 mg irbesartanu denně. Po opakovaném dávkování jednou denně byla pozorována omezená akumulace irbesartanu v plazmě (18%).

Porucha funkce ledvin: u pacientů s poruchou funkce ledvin anebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan se hemodialýzou neodstraní.

Porucha funkce jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny.

U pacientů s těžkou poruchou jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly nalezeny náznaky abnormálního systémového toxického ovlivnění anebo ovlivnění cílových orgánů při použití klinicky relevantních dávek. V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg denně u potkanů a ≥ 100 mg/kg denně u makaků) snížení erytrocytárních parametrů (počtu erytrocytů, množství hemoglobinu, hematokritu). Velmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg denně) vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků; tyto změny byly zhodnoceny jako sekundární projevy hypotenze účinku léčivého přípravku, které způsobily snížení renální perfuze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk (u potkanů v dávkách ≥ 90 mg/kg denně, u makaků v dávkách ≥ 10 mg/kg denně). Všechny tyto změny se považují za kauzálně spojené s farmakologickým účinkem irbesartanu. Nezdá se, že by pro terapeutické dávkování irbesartanu u lidí byla hyperplazie/hypertrofie renálních juxtaglomerulárních buněk jakkoliv relevantní.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenita nebo kancerogenita.

Fertilita a reprodukční chování nebyly ve studiích se samci a samicemi potkanů ovlivněny ani po perorálních dávkách irbesartanu vyvolávajících parentální toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/den), včetně úmrtí při nejvyšší dávce. Nebyly pozorovány žádné významné účinky na počet žlutých tělísek, usazení oplodněných vajíček nebo živé plody. Irbesartan neovlivňoval přežití, vývoj ani reprodukci potomků. Studie na pokusných zvířatech ukázaly, že radioaktivně značený irbesartan je detekován v plodech potkanů a králíků. Irbesartan je vylučován do mateřského mléka kojících samic potkanů.

Studie s irbesartanem u pokusných zvířat ukázaly přechodné toxické účinky (zvětšení kavity ledvinných pánviček, hydroureter nebo podkožní edémy) u potkaních fětů, tyto změny se po porodu upravily. U králíků byly zjištěny aborty anebo časná resorpce po dávkách vyvolávajících zřetelnou maternální toxicitu, včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo u králíků zjištěny nebyly.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celuloza
Sodná sůl kroskarmelosy
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát
Koloidní hydratovaný oxid křemičitý
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Poloxamer 188

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 14 tablet v PVC/PVDC/Aluminiovém blistru.
Krabičky obsahující 28 tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 56 tablet v PVC/PVDC/ Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 98 tablet v PVC/PVDC/ Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 56 x 1 tabletu v PVC/PVDC/Aluminiových perforovaných blistrech pro jednotlivé dávky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. srpna 1997

Datum posledního prodloužení: 27. srpna 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aprovel 300 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje irbesartanum 300 mg

Pomocná látka se známým účinkem: 61,50 mg monohydrátu laktosy v 1 tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá až téměř bílá, bikonvexní, oválná, na jedné straně se znakem srdce a na druhé straně s vyraženým číslem 2773.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Aprovel je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

Také je indikován k léčbě onemocnění ledvin u dospělých pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu jako součást antihypertenzního léčebného režimu (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obvyklá doporučená úvodní a udržovací dávka je 150 mg jednou denně, spolu s jídlem anebo bez něho. Aprovel v dávce 150 mg jednou denně obvykle zaručí lepší 24-hodinovou kontrolu krevního tlaku než v dávce 75 mg. Je však možné uvážit zahájení léčby dávkou 75 mg, zejména u hemodialyzovaných pacientů a u pacientů starších než 75 let.

Pacientům, u nichž nedostačuje dávka 150 mg jednou denně, je možné dávku přípravku Aprovel zvýšit na 300 mg, anebo je možné přidat jiná antihypertenziva (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Ukázalo se, že zejména přidání diuretika jako např. hydrochlorothiazidu má v kombinaci s přípravkem Aprovel aditivní účinek (viz bod 4.5).

U hypertenzních pacientů s diabetem typu 2 by měla být léčba zahájena dávkou 150 mg irbesartanu jednou denně a zvyšována až do 300 mg jednou denně, což je preferovaná udržovací dávka pro léčbu ledvinového onemocnění.

Prospěšnost přípravku Aprovel v léčbě poškození ledvin u hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu byla prokázána ve studiích, kde byl irbesartan, dle potřeby, podáván spolu s jinými antihypertenzivy tak, aby bylo dosaženo požadovaných hodnot krevního tlaku (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Porucha ledvin: u pacientů s porušenou renální funkcí není úprava dávkování nutná. U pacientů léčených dialýzou je třeba zvážit podávání nižších počátečních dávek (75 mg) (viz bod 4.4).

Porucha jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater není třeba úprava dávkování. S podáním přípravku pacientům s těžkou poruchou jater nejsou klinické zkušenosti.

Starší pacienti: u pacientů starších než 75 let je sice vhodné zvážit možnost zahájit terapii dávkou 75 mg, úprava dávkování však u starších pacientů obvykle nebývá nutná.

Pediatrická populace: bezpečnost a účinnost přípravku Aprovel u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování u dětí.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

Současné užívání přípravku Aprovel s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypovolemie: symptomatická hypotenze, zejména po první dávce, se může objevit u pacientů s hypovolemií příp. sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjmech nebo zvracení. Tyto stavy by měly být upraveny před podáváním přípravku Aprovel.

Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií, anebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a renální insuficience, jestliže jsou léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími renin-angiotensin-aldosteronový systém. U přípravku Aprovel tato situace sice není dokumentována; u antagonistů receptoru pro angiotensin-II je však třeba podobný účinek předpokládat.

Porucha ledvin a transplantace ledvin: při použití přípravku Aprovel u pacientů s poruchou renálních funkcí se doporučuje pravidelně monitorovat hladin draslíku a kreatininu v séru. S podáváním přípravku Aprovel pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti.

Hypertenzní pacienti s diabetem typu 2 a ledvinovým onemocněním: účinky irbesartanu na ledvinové poruchy a kardiovaskulární příhody nebyly u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin ve všech skupinách v analýze prováděné během studie jednotné. Zejména se projeví jako méně příznivé u žen a jedinců, kteří nebyli bělošské rasy (viz bod 5.1).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hyperkalemie: jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensin-aldosteronový systém, se při léčbě přípravkem Aprovel může objevit hyperkalemie, a to zejména při současné poruše ledvin, zjevné proteinurii způsobené diabetickým ledvinovým onemocněním a/nebo selhání srdce. U rizikových pacientů se doporučuje pečlivě monitorovat koncentrace draslíku v séru (viz bod 4.5).

Lithium: kombinace lithia a přípravku Aprovel se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií, je stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek, nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: obecně vzato, pacienti s primárním aldosteronismem vnereagují na antihypertenziva působící inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku Aprovel se proto nedoporučuje.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), vedla léčba inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo s antagonisty angiotensin-II receptoru k akutní hypotenzii, azotemii, oligurii anebo vzácně k akutnímu selhání ledvin (viz bod 4.5). Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým cévním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Jak bylo pozorováno u inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu, irbesartan a jiní antagonisté angiotensinu jsou zřetelně méně účinní při snižování krevního tlaku u pacientů černé pleti než u ostatní populace patrně z důvodu vyššího výskytu nízkoreninové hypertenze (viz bod 5.1).

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Laktosa: tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo glukoso-galaktosovou malabsorpcí by tento léčivý přípravek neměli užívat.

Pediatriká populace: irbesartan byl studován u dětské populace ve věku 6 až 16 let, avšak současná data nejsou dostačující na to, aby podpořila rozšíření použití u dětí, dokud nebudou k dispozici další data (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Diuretika a jiná antihypertenziva: jiná antihypertenziva mohou zvyšovat hypotenzivní účinky irbesartanu; Aprovel však již byl bezpečně podáván spolu s jinými antihypertenzivy, jako např. s beta-blokátory, s dlouhodobě účinnými blokátory kalciových kanálů a s thiazidovými diuretiky. Předchozí léčení vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolemii a riziko hypotenze při zahájení terapie přípravkem Aprovel (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky s aliskirenem nebo inhibitory ACE: Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Doplňkové podávání draslíku a diuretika šetřící draslík: na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensinový systém by mohlo současné podávání diuretik šetřících kalium, látek doplňujících přívod draslíku, solných náhražek obsahujících draslík anebo jiných léčivých přípravků, které mohou zvýšit hladiny draslíku v séru (např. heparin) vést k vzestupu sérového draslíku, a proto není tato kombinace doporučena (viz bod 4.4).

Lithium: případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia byly popsány při současném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně nahlášeny i u irbesartanu. Proto se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je doporučeno pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Nesteroidní protizánětlivé léky: jsou-li antagonisté angiotensinu II podávány společně s nesteroidními protizánětlivými přípravky (t.j. selektivními COX-2 inhibitory, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), antihypertenzní účinek může být oslaben. Stejně jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotensinu II a NSAID, může zvyšovat riziko zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující renální poruchou. Opatrnost vyžaduje podání kombinace zvláště u starších osob. Pacienti by měli být přiměřeně hydratováni a mělo by se zvážit sledování renálních funkcí při zahájení souběžné léčby i jeho následná periodicita.

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Aprovel během kojení, Aprovel se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Není známo, zda se irbesartan nebo jeho metabolity u lidí vylučují do mateřského mléka.

Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u potkanů prokázala sekreci irbesartanu nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnější informace viz bod 5.3).

Fertilita

Irbesartan neměl žádný vliv na fertilitu léčených potkanů a jejich potomky až do takových dávek, které vyvolávaly první příznaky parentální toxicity (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě farmakodynamických vlastností látky však není pravděpodobné, že by irbesartan tuto schopnost ovlivnil. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že v průběhu terapie se mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s hypertenzí se celkový výskyt nežádoucích účinků nelišil ve skupině s irbesartanem (56,2%) a ve skupině s placebem (56,5%). Ukončení léčby v důsledku jakéhokoliv klinického nebo laboratorního nežádoucího účinku bylo méně časté ve skupině pacientů léčených irbesartanem (3,3%) než u pacientů léčených placebem (4,5%). Výskyt nežádoucích účinků nebyl závislý na dávce (v doporučeném dávkovacím rozmezí), pohlaví, věku, rase nebo trvání léčby.

U diabetických pacientů s hypertenzí s mikroalbuminurií a normálními renálními funkcemi byly ortostatické závratě a ortostatická hypertenze hlášeny u 0,5% těchto pacientů (tj. méně časté), což bylo častěji než v placebové skupině.

Následující tabulka udává nežádoucí účinky, které byly hlášeny v placebem kontrolovaných klinických studiích, v nichž bylo 1 965 pacientů s hypertenzí léčeno irbesartanem. Výrazy označené hvězdičkou (*) se vztahují k nežádoucím účinkům, které byly navíc hlášeny u > 2% diabetických hypertenzních pacientů, s chronickou renální nedostatečností a se zjevnou proteinurií, a hlášených častěji než u placeba.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Také jsou zde uvedeny nežádoucí účinky dodatečně hlášené z postmarketingového sledování. Tyto nežádoucí účinky vycházejí ze spontánních hlášení:

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému:

Není známo: hypersenzitivní reakce jako je vyrážka, kopřivka, angioedém.

Poruchy metabolismu a výživy:

Není známo: hyperkalemie

Poruchy nervového systému:

Časté: závratě, ortostatické závratě*

Není známo: vertigo, bolesti hlavy

Poruchy ucha a labyrintu:

Není známo: tinitus

Srdeční poruchy:

Méně časté: tachykardie

Cévní poruchy:

Časté: ortostatická hypotenze*
Méně časté: návaly horka

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: kašel

Gastrointestinální poruchy:

Časté: nausea/zvracení
Méně časté: průjem, dyspepsie/pyróza
Není známo: poruchy chuti

Poruchy jater a žlučových cest:

Méně časté: žloutenka
Není známo: hepatitida, abnormální jaterní funkce

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Není známo: leukocytoklastická vaskulitida

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: muskuloskeletální bolest*
Není známo: bolesti kloubů a svalů (v některých případech spojené se zvýšenými hladinami kreatininy v plazmě), svalové křeče

Poruchy ledvin a močových cest:

Není známo: snížená funkce ledvin včetně případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Méně časté: sexuální dysfunkce

Celkové poruchy a lokální reakce v místě aplikace:

Časté: únava
Méně časté: bolest na hrudi

Vyšetření:

Velmi časté: Hyperkalemie* se objevila mnohem častěji u diabetických pacientů léčených irbesartanem než u pacientů léčených placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s mikroalbuminurií a normální funkcí ledvin se hyperkalemie ($\geq 5,5$ mE/l) objevila u 29,4% pacientů ve skupině s 300 mg irbesartanu a u 22% pacientů ve skupině s placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s chronickou renální insuficiencí a zjevnou proteinurií, se objevila hyperkalemie ($\geq 5,5$ mE/l) u 46,3% pacientů ve skupině s irbesartanem a u 26,3% pacientů ve skupině s placebem.

Časté: U subjektů léčených irbesartanem byl často (1,7%) pozorován signifikantní vzestup plazmatické kreatininy. V žádném případě toto zvýšení nebylo spojeno se zjištěnými klinickými muskuloskeletálními příhodami. Pokles hemoglobinu, který nebyl klinicky významný, byl pozorován u 1,7% pacientů s hypertenzí a pokročilým diabetickým ledvinným onemocněním léčených irbesartanem.

Pediatrická populace

V randomizované studii s 318 dětmi a mladistvými s hypertenzí ve věku 6 až 16 let se během 3týdenní dvojité slepé fáze vyskytly tyto nežádoucí účinky: bolesti hlavy (7,9%), hypotenze (2,2%), závratě (1,9%) a kašel (0,9%). V 26týdenním otevřeném období této studie nejčastěji zaznamenané

abnormality laboratorních vyšetření byly vzestup kreatininu (6,5%) a zvýšené hodnoty CK u 2% dětských příjemců.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

U dospělých osob, které dostávaly irbesartan v dávkách až 900 mg denně po 8 týdnů, se neobjevily toxické příznaky. Jako nejpravděpodobnější projev předávkování lze očekávat hypotenzi a tachykardii; také by se mohla objevit bradykardie z předávkování. O terapii předávkování přípravkem Aprovelu nejsou dostupné specifické informace. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčení musí být symptomatické a podpůrné. Navrhovaná opatření jsou vyvolání zvracení a/nebo laváž žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné podání aktivního uhlí. Hemodialýzou se irbesartan neodstraní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, samotní.
ATC kód: C09CA04.

Mechanismus působení: Irbesartan je silně působící, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (receptor typu AT₁). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT₁ receptorem, a to bez zřetele ke zdroji anebo způsobu syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonické ovlivnění angiotensin-II (AT₁) receptorů vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Samotným irbesartanem v doporučených dávkách nejsou hladiny draslíku v séru významně ovlivněny. Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan nevyžaduje metabolickou aktivaci, aby byl účinný.

Klinická účinnost:

Hypertenze

Irbesartan snižuje krevní tlak, srdeční frekvenci mění minimálně. Při podávání jednou denně je snížení krevního tlaku závislé na dávce a má tendenci vytvářet plató při dávkách vyšších než 300 mg. Dávky 150-300 mg jednou denně snižují krevní tlak vleže nebo vsedě v nejnižším bodě účinku (tj. za 24 hodiny po podání) průměrně o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) více než placebo.

Nejvýraznějšího snížení krevního tlaku je dosaženo do 3-6 hodin po podání a hypotenzní účinek se udržuje nejméně 24 hodiny. Ještě za 24 hodin po podání doporučených dávek dosahoval pokles tlaku krve 60-70% maximálního poklesu diastolického a systolického tlaku. Dávka 150 mg podávaná jednou denně vedla k podobným minimálním a průměrným 24-hodinovým změnám krevního tlaku jako stejná celková dávka rozdělená do dvou jednotlivých denních dávek.

Hypotenzní účinek přípravku Aprovel je patrný do 1-2 týdnů, maximální efekt se objevuje 4-6 týdnů po zahájení terapie. Antihypertenzní účinek se udržuje v průběhu dlouhodobé léčby. Po ukončení terapie se krevní tlak postupně vrací k původním hodnotám. Rebound-hypertenze nebyla pozorována. Hypotenzní účinky irbesartanu a thiazidových diuretik jsou additivní. U pacientů, u nichž irbesartan sám krevní tlak dostatečně nesnižuje, vyvolá přidání malé dávky hydrochlorothiazidu (12,5 mg) jednou denně další snížení krevního tlaku; to v období minima účinku dosahuje ve srovnání s placebem 7-10/3-6 mmHg (systolický/diastolický).

Účinnost přípravku Aprovel není ovlivněna věkem ani pohlavím. Hypertonici černé pleti reagují na monoterapii irbesartanem zřetelně slaběji, tak jak je tomu i u ostatních léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensinový systém. Jestliže se irbesartan podává společně s malou dávkou

hydrochlorothiazidu (např. 12,5 mg denně), blíží se reakce černých hypertoniků reakci pacientů bílé pleti.

Irbesartan nemá klinicky významný účinek na hladinu kyseliny močové v séru anebo na vylučování kyseliny močové močí.

Pediatrická populace

Snížení krevního tlaku s cílovými titrovanými dávkami irbesartanu 0,5 mg/kg (nízká), 1,5 mg/kg (střední) a 4,5 mg/kg (vysoká) bylo hodnoceno u 318 dětí a mladistvých ve věku 6 až 16 let s hypertenzí nebo s rizikem (diabetici, hypertenze v rodinné anamnéze) během 3týdenního období. Po třech týdnech průměrné snížení od výchozích hodnot u primární proměnné účinnosti – hodnoty systolického tlaku vsedě (SeSBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu - *trough*) - bylo 11,7 mmHg (nízká dávka), 9,3 mmHg (střední dávka) a 13,2 mmHg (vysoká dávka). Rozdíl mezi těmito dávkami nebyl signifikantní. Korigované průměrné změny hodnoty diastolického krevního tlaku v sedě (SeDBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu - *trough*) byly tyto: 3,8 mmHg (nízká dávka), 3,2 mmHg (střední dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). V průběhu dalších dvou týdnů, kdy pacienti byli re-randomizováni buď do skupiny s léčivým přípravkem nebo do skupiny s placebem, u pacientů na placebo došlo o ke zvýšení SeSBP o 2,4 mmHg a SeDBP o 2,0 mmHg ve srovnání se změnami +0,1, resp. -0,3 mmHg u pacientů na všech dávkách irbesartanu (viz bod 4.2).

Hypertenze a diabetes typu 2 s renálním onemocněním

Studie "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" ukazuje, že irbesartan zpomaluje progresi renálního onemocnění u pacientů s chronickou renální nedostatečností a zjevnou proteinurií. IDNT byla dvojité slepá, kontrolovaná studie srovnávající morbiditu a mortalitu u nemocných léčených přípravkem Aprovel, amlodipinem a placebem. U 1715 pacientů s hypertenzí a diabetem typu 2, proteinurií ≥ 900 mg/den a s hladinou kreatininu v séru mezi 1,0 - 3,0 mg/dl byl hodnocen dlouhodobý účinek (průměrně 2,6 roku) přípravku Aprovel na vývoj renálního onemocnění a na mortalitu ze všech příčin. Pacientům byly titrovány dávky od 75 mg do udržovací dávky 300 mg přípravku Aprovel, od 2,5 mg do 10 mg amlodipinu nebo placebo dle snášenlivosti. Pacienti ve všech léčebných skupinách obvykle dostávali mezi 2 a 4 antihypertenzivy (např. diuretika, betablokátory, alfablokátory) k dosažení předdefinovaného cílového krevního tlaku $\leq 135/85$ mmHg nebo snížení systolického tlaku o 10 mmHg, pokud výchozí tlak byl > 160 mmHg. Šedesát procent (60%) pacientů ve skupině placebo dosáhlo tohoto cílového krevního tlaku, v irbesartanové skupině to bylo 76% a ve skupině s amlodipinem 78%. Irbesartan významně snížil relativní riziko dosažení základního kombinovaného cílového parametru, kterým bylo zdvojnásobení sérové hladiny kreatininu, konečná fáze renálního onemocnění (ESRD) nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Přibližně 33% pacientů ve skupině léčené irbesartanem dosáhlo primárního kombinovaného cílového parametru týkajícího se renálních funkcí ve srovnání s 39% pacientů ve skupině s placebem a se 41% pacientů užívajících amlodipin [20% snížení relativního rizika proti placebo ($p = 0,024$) a 23% snížení relativního rizika ve srovnání s amlodipinem ($p = 0,006$)]. Při analýze jednotlivých komponentů primárního cílového parametru nebyl pozorován žádný vliv na celkovou mortalitu, zatímco byl zjištěn pozitivní trend ve snížení ESRD a významné snížení zdvojnásobení sérových koncentrací kreatininu.

Byla provedena analýza účinku v podskupinách vytvořených podle pohlaví, rasy, věku, trvání diabetu, vstupního krevního tlaku, hladiny kreatininu v séru a albuminurie. U žen a černochů, kteří reprezentovali 32%, resp. 26% celkové populace ve studii, nebyl prospěch pro ledviny průkazný, ačkoli interval spolehlivosti to nevylučuje. Pro sekundární cílový bod fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod nebyl v rámci celé populace rozdíl mezi dále uvedenými třemi skupinami, ačkoli byl vidět zvýšený výskyt nefatálního IM u žen a snížený výskyt nefatálního IM u mužů v irbesartanové skupině proti režimu založeném na placebu. Byl pozorován zvýšený výskyt nefatálního IM a CMP u žen v irbesartanovém režimu ve srovnání s režimem založeném na amlodipinu, zatímco hospitalizace kvůli srdečnímu selhání byla snížena v celé sledované populaci. Nicméně, pro tyto nálezy u žen nebylo nalezeno žádné definitivní vysvětlení.

Studie "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" ukazuje, že 300 mg irbesartanu zpomaluje vznik zjevné proteinurie u pacientů s mikroalbuminurií. IRMA 2 byla placebem kontrolovaná dvojité slepá studie morbidit na 590

pacientech s diabetem typu 2, mikroalbuminurií (30-300 mg/den) a normální funkcí ledvin (hladina kreatininu v séru $\leq 1,5$ mg/dl u mužů a $< 1,1$ mg/dl u žen). Studie sledovala dlouhodobé účinky (2 roky) přípravku Aprovel na rozvoj klinické (zjevné) proteinurie (rychlost vylučování albuminu močí (UAER) > 300 mg/den a zvýšení UAER o minimálně 30% ve srovnání s výchozí hodnotou). Předdefinovaný cílový krevní tlak byl $\leq 135/85$ mmHg. Aby bylo dosaženo cílového krevního tlaku, byla dle potřeby přidána další antihypertenziva (vyjma ACE inhibitorů, antagonistů receptorů pro angiotensin II a dihydropyridinových vápníkových blokátorů). Zatímco podobného krevního tlaku bylo dosaženo ve všech léčených skupinách, méně subjektů ve skupině s 300 mg irbesartanu (5,2%) než s placebem (14,9%) nebo se 150 mg irbesartanu (9,7%) dosáhlo cílového parametru, kterým byla zjevná proteinurie, čímž bylo prokázáno, že podávání vyšších dávek snižuje relativní riziko o 70%, ve srovnání s placebem ($p = 0,0004$). Doprovodné zlepšení rychlosti glomerulární filtrace (GFR) nebylo během prvních tří měsíců léčby pozorováno. Zpomalení progresu onemocnění ke klinické proteinurii bylo evidentní již za tři měsíce a pokračovalo celé 2 roky. Regrese k normoalbuminurii (< 30 mg/den) byla častější ve skupině s 300 mg přípravku Aprovel (34%) než ve skupině s placebem (21%).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se irbesartan dobře absorbuje: při sledování absolutní biologické dostupnosti byly zjištěny hodnoty přibližně 60-80%. Současný příjem potravy biologickou dostupnost irbesartanu významně neovlivňuje. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 96%, vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Distribuční objem je 53 - 93 litry. Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu se 80-85% radioaktivity v cirkulující plazmě dá přisoudit nezměněnému irbesartanu. Irbesartan se metabolizuje v játrech konjugací na glukuronid a oxidací. Hlavní metabolit v krevním oběhu je glukuronid irbesartanu (přibližně 6%). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan se primárně oxiduje cytochromem P450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam.

Irbesartan má lineární farmakokinetiku závislou na dávce, a to v dávkovém rozmezí od 10 do 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg (dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky) je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 1,5-2 hodiny po perorálním podání. Celková clearance a renální clearance jsou 157-176 resp. 3-3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas irbesartanu je 11-15 hodin. Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze zjistit omezenou

kumulaci irbesartanu v plazmě (< 20%). V jedné studii byly u hypertoniček zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Dávkování pro ženy není třeba upravovat. Hodnoty AUC a C_{max} irbesartanu byly také o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18-40 let). Terminální eliminační poločas se však významně neliší. U starších pacientů není třeba dávkování upravovat.

Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním anebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu lze asi 20% radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2% dávky se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan.

Pediatrická populace

Farmakokinetika irbesartanu byla hodnocena u 23 dětí s hypertenzí po podání jedné a opakovaných denních dávek irbesartanu (2 mg/kg) až do maximální denní dávky 150 mg po dobu 4 týdnů. U 21 z těchto 23 dětí bylo možno srovnat farmakokinetiku s dospělými (dvanáct dětí bylo starších než 12 let, devět dětí mělo mezi 6 až 12 lety). Výsledky ukázaly, že hodnoty C_{max} , AUC a clearance byly srovnatelné s výsledky pozorovanými u dospělých pacientů, kteří dostávali 150 mg irbesartanu denně. Po opakovaném dávkování jednou denně byla pozorována omezená akumulace irbesartanu v plazmě (18%).

Porucha funkce ledvin: u pacientů s poruchou funkce ledvin anebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan se hemodialýzou neodstraní.

Porucha funkce jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny.

U pacientů s těžkou poruchou jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly nalezeny náznaky abnormálního systémového toxického ovlivnění anebo ovlivnění cílových orgánů při použití klinicky relevantních dávek. V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg denně u potkanů a ≥ 100 mg/kg denně u makaků) snížení erytrocytárních parametrů (počtu erytrocytů, množství hemoglobinu, hematokritu). Velmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg denně) vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močovin a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků; tyto změny byly zhodnoceny jako sekundární projevy hypotenze účinku léčivého přípravku, které způsobily snížení renální perfuze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk (u potkanů v dávkách ≥ 90 mg/kg denně, u makaků v dávkách ≥ 10 mg/kg denně). Všechny tyto změny se považují za kauzálně spojené s farmakologickým účinkem irbesartanu. Nezdá se, že by pro terapeutické dávkování irbesartanu u lidí byla hyperplazie/hypertrofie renálních juxtaglomerulárních buněk jakkoliv relevantní.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenita nebo kancerogenita.

Fertilita a reprodukční chování nebyly ve studiích se samci a samicemi potkanů ovlivněny ani po perorálních dávkách irbesartanu vyvolávajících parentální toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/den), včetně úmrtí při nejvyšší dávce. Nebyly pozorovány žádné významné účinky na počet žlutých tělísek, usazení oplodněných vajíček nebo živé plody. Irbesartan neovlivňoval přežití, vývoj ani reprodukci potomků. Studie na pokusných zvířatech ukázaly, že radioaktivně značený irbesartan je detekován v plodech potkanů a králíků. Irbesartan je vylučován do mateřského mléka kojících samic potkanů.

Studie s irbesartanem u pokusných zvířat ukázaly přechodné toxické účinky (zvětšení kavity ledvinných pánviček, hydroureter nebo podkožní edémy) u potkaních fětů, tyto změny se po porodu upravily. U králíků byly zjištěny aborty anebo časná resorpce po dávkách vyvolávajících zřetelnou maternální toxicitu, včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo u králíků zjištěny nebyly.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celuloza
Sodná sůl kroskarmelosy
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát
Koloidní hydratovaný oxid křemičitý
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Poloxamer 188

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 14 tablet v PVC/PVDC/Aluminiovém blistru.
Krabičky obsahující 28 tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 56 tablet v PVC/PVDC/ Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 98 tablet v PVC/PVDC/ Aluminiových blistrech.
Krabičky obsahující 56 x 1 tabletu v PVC/PVDC/Aluminiových perforovaných blistrech pro jednotlivé dávky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. srpna 1997

Datum posledního prodloužení: 27. srpna 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aprovel 75 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje irbesartanum 75 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 25,50 mg monohydrátu laktosy v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá až téměř bílá, bikonvexní, oválná, na jedné straně se znakem srdce a na druhé straně s vyraženým číslem 2871.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Aprovel je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

Také je indikován k léčbě onemocnění ledvin u dospělých pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu jako součást antihypertenzního léčebného režimu (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obvyklá doporučená úvodní a udržovací dávka je 150 mg jednou denně, spolu s jídlem anebo bez něho. Aprovel v dávce 150 mg jednou denně obvykle zaručí lepší 24-hodinovou kontrolu krevního tlaku než v dávce 75 mg. Je však možné uvážit zahájení léčby dávkou 75 mg, zejména u hemodialyzovaných pacientů a u pacientů starších než 75 let.

Pacientům, u nichž nedostačuje dávka 150 mg jednou denně, je možné dávku přípravku Aprovel zvýšit na 300 mg, anebo je možné přidat jiná antihypertenziva (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Ukázalo se, že zejména přidání diuretika jako např. hydrochlorothiazidu má v kombinaci s přípravkem Aprovel aditivní účinek (viz bod 4.5).

U hypertenzních pacientů s diabetem typu 2 by měla být léčba zahájena dávkou 150 mg irbesartanu jednou denně a zvyšována až do 300 mg jednou denně, což je preferovaná udržovací dávka pro léčbu ledvinového onemocnění.

Prospěšnost přípravku Aprovel v léčbě poškození ledvin u hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu byla prokázána ve studiích, kde byl irbesartan, dle potřeby, podáván spolu s jinými antihypertenzivy tak, aby bylo dosaženo požadovaných hodnot krevního tlaku (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Porucha ledvin: u pacientů s porušenou renální funkcí není úprava dávkování nutná. U pacientů léčených dialýzou je třeba zvážit podávání nižších počátečních dávek (75 mg) (viz bod 4.4).

Porucha jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater není třeba úprava dávkování. S podáním přípravku pacientům s těžkou poruchou jater nejsou klinické zkušenosti.

Starší pacienti: u pacientů starších než 75 let je sice vhodné zvážit možnost zahájení terapie dávkou 75 mg, úprava dávkování však obvykle u starších pacientů nebývá nutná.

Pediatrická populace: bezpečnost a účinnost přípravku Aprovel u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování u dětí.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

Současné užívání přípravku Aprovel s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypovolemie: symptomatická hypotenze, zejména po první dávce, se může objevit u pacientů s hypovolemií příp. sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjmech nebo zvracení. Tyto stavy by měly být upraveny před podáváním přípravku Aprovel.

Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií, anebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a renální insuficience, jestliže jsou léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími renin-angiotensin-aldosteronový systém. U přípravku Aprovel tato situace sice není dokumentována, u antagonistů receptoru pro angiotensin-II je však třeba podobný účinek předpokládat.

Porucha ledvin a transplantace ledvin: při použití přípravku Aprovel u pacientů s poruchou renálních funkcí se doporučuje pravidelně monitorovat hladin draslíku a kreatininu v séru. S podáváním přípravku Aprovel pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti.

Hypertenzní pacienti s diabetem typu 2 a ledvinovým onemocněním: účinky irbesartanu na ledvinové poruchy a kardiovaskulární příhody nebyly u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin ve všech skupinách v analýze prováděné během studie jednotné. Zejména se projeví jako méně příznivé u žen a jedinců, kteří nebyli bělošské rasy (viz bod 5.1).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hyperkalemie: jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensin-aldosteronový systém, se při léčbě přípravkem Aprovel může objevit hyperkalemie, a to zejména při současné poruše funkce ledvin, zjevné proteinurie způsobené diabetickým ledvinovým onemocněním a/nebo selhání

srdce. U rizikových pacientů se doporučuje pečlivě monitorovat koncentrace draslíku v séru (viz bod 4.5).

Lithium: kombinace lithia a přípravku Aprovel se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je, stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek, nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: obecně vzato, pacienti s primárním aldosteronismem nereagují na antihypertenziva působící inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku Aprovel se proto nedoporučuje.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), vedle léčby inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotensin-II receptoru k akutní hypotenzii, azotemii, oligurii anebo vzácně k akutnímu selhání ledvin (viz bod 4.5). Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým cévním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Jak bylo pozorováno u inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu, irbesartan a jiní antagonisté angiotensinu jsou zřetelně méně účinní při snižování krevního tlaku u pacientů černé pleti než u ostatní populace patrně z důvodu vyššího výskytu nízkoreninové hypertenze (viz bod 5.1).

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Laktosa: tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo glukoso-galaktosové malabsorpce by tento léčivý přípravek neměli užívat.

Pediatrická populace: irbesartan byl studován u dětské populace ve věku 6 až 16 let, avšak současná data nejsou dostačující na to, aby podpořila rozšíření použití u dětí, dokud nebudou k dispozici další data (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Diuretika a jiná antihypertenziva: jiná antihypertenziva mohou zvyšovat hypotenzní účinky irbesartanu; Aprovel však již byl bezpečně podáván spolu s jinými antihypertenzivy, jako např. s beta-blokátory, s dlouhodobě účinnými blokátory kalciových kanálů a s thiazidovými diuretiky. Předchozí léčení vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolemii a riziko hypotenze při zahájení terapie přípravkem Aprovel (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky s aliskirenem nebo inhibitory ACE: Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Doplňkové podávání draslíku a diuretika šetřící draslík: na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensinový systém by mohlo současné podávání diuretik šetřících kalium, látek doplňujících přírodou draslíku, solných náhražek obsahujících draslík anebo

jiných léčivých přípravků, které mohou zvýšit hladiny draslíku v séru (např. heparin), vést k vzestupu sérového draslíku, a proto není tato kombinace doporučena (viz bod 4.4).

Lithium: případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia byly popsány při současném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně nahlášeny i u irbesartanu. Proto se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je doporučeno pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Nesteroidní protizánětlivé léky: jsou-li antagonisté angiotensinu II podávány společně s nesteroidními protizánětlivými přípravky (t.j. selektivními COX-2 inhibitory, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), antihypertenzní účinek může být oslaben.

Stejně jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotensinu II a NSAID, může zvyšovat riziko zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující renální poruchou. Opatrnost vyžaduje podání kombinace zvláště u starších osob. Pacienti by měli být přiměřeně hydratováni a mělo by se zvážit sledování renálních funkcí při zahájení souběžné léčby i jeho následná periodicita.

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Aprovel během kojení, Aprovel se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Není známo, zda se irbesartan nebo jeho metabolity u lidí vylučují do mateřského mléka.

Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u potkanů prokázala sekreci irbesartanu nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnější informace viz bod 5.3).

Fertilita

Irbesartan neměl žádný vliv na fertilitu léčených potkanů a jejich potomky až do takových dávek, které vyvolávaly první příznaky parentální toxicity (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě farmakodynamických vlastností látky však není pravděpodobné, že by irbesartan tuto schopnost ovlivnil. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že v průběhu terapie se mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s hypertenzí se celkový výskyt nežádoucích účinků nelišil ve skupině s irbesartanem (56,2%) a ve skupině s placebem (56,5%). Ukončení léčby v důsledku jakéhokoli klinického nebo laboratorního nežádoucího účinku bylo méně časté ve skupině pacientů léčených irbesartanem (3,3%) než u pacientů léčených placebem (4,5%). Výskyt nežádoucích účinků nebyl závislý na dávce (v doporučeném dávkovém rozmezí), na pohlaví, věku, rase nebo na trvání léčby.

U diabetických pacientů s hypertenzí s mikroalbuminurií a normálními renálními funkcemi byly ortostatické závratě a ortostatická hypertenze hlášeny u 0,5% těchto pacientů (tj. méně časté), což bylo častěji než v placebové skupině.

Následující tabulka udává nežádoucí účinky, které byly hlášeny v placebem kontrolovaných klinických studiích, v nichž bylo 1 965 pacientů s hypertenzí léčeno irbesartanem. Výrazy označené hvězdičkou (*) se vztahují k nežádoucím účinkům, které byly navíc hlášeny u > 2% diabetických hypertenzních pacientů, s chronickou renální nedostatečností a se zjevnou proteinurií, a hlášených častěji než u placeba.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Také jsou zde uvedeny nežádoucí účinky dodatečně hlášené z postmarketingového sledování. Tyto nežádoucí účinky vycházejí ze spontánních hlášení:

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému:

Není známo: hypersenzitivní reakce jako je vyrážka, kopřivka, angioedém.

Poruchy metabolismu a výživy:

Není známo: hyperkalemie

Poruchy nervového systému:

Časté: závratě, ortostatické závratě*

Není známo: vertigo, bolesti hlavy

Poruchy ucha a labyrintu:

Není známo: tinitus

Srdeční poruchy:

Méně časté: tachykardie

Cévní poruchy:

Časté: ortostatická hypotenze*

Méně časté: návaly horka

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: kašel

Gastrointestinální poruchy:

Časté: nausea/zvracení

Méně časté: průjem, dyspepsie/pyróza

Není známo: poruchy chuti

Poruchy jater a žlučových cest:

Méně časté: žloutenka

Není známo: hepatitida, abnormální jaterní funkce

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Není známo: leukocytoklastická vaskulitida

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: muskuloskeletální bolest*

Není známo: bolesti kloubů a svalů (v některých případech spojené se zvýšenými hladinami kreatinkinasy v plazmě), svalové křeče

Poruchy ledvin a močových cest:

Není známo: snížená funkce ledvin včetně případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Méně časté: sexuální dysfunkce

Celkové poruchy a lokální reakce v místě aplikace:

Časté: únava

Méně časté: bolest na hrudi

Vyšetření

Velmi časté: Hyperkalemie* se objevila mnohem častěji u diabetických pacientů léčených irbesartanem než u pacientů léčených placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s mikroalbuminurií a normální funkcí ledvin se hyperkalemie ($\geq 5,5$ mE/l) objevila u 29,4% pacientů ve skupině s 300 mg irbesartanu a u 22% pacientů ve skupině s placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s chronickou renální insuficiencí a zjevnou proteinurií, se objevila hyperkalemie ($\geq 5,5$ mE/l) u 46,3% pacientů ve skupině s irbesartanem a u 26,3% pacientů ve skupině s placebem.

Časté: U subjektů léčených irbesartanem byl často (1,7%) pozorován signifikantní vzestup plazmatické kreatinkinázy. V žádném případě toto zvýšení nebylo spojeno se zjištěnými klinickými muskuloskeletálními příhodami. Pokles hemoglobinu, který nebyl klinicky významný, byl pozorován u 1,7% pacientů s hypertenzí a pokročilým diabetickým ledvinným onemocněním léčených irbesartanem

Pediatrická populace

V randomizované studii s 318 dětmi a mladistvými s hypertenzí ve věku 6 až 16 let se během 3týdenní dvojité slepé fáze vyskytly tyto nežádoucí účinky: bolesti hlavy (7,9%), hypotenze (2,2%), závratě (1,9%) a kašel (0,9%). V 26týdenním otevřeném období této studie nejčastěji zaznamenané

abnormality laboratorních vyšetření byly vzestup kreatininu (6,5%) a zvýšené hodnoty CK u 2% dětských příjemců.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

U dospělých osob, které dostávaly po 8 týdnů irbesartan v dávkách až 900 mg denně, se neobjevily toxické příznaky. Jako nejpravděpodobnější projev předávkování lze očekávat hypotenzi a tachykardii; také by se mohla objevit bradykardie z předávkování. O terapii předávkování přípravkem Aprovel nejsou dostupné specifické informace. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčení musí být symptomatické a podpůrné. Navrhovaná opatření jsou vyvolání zvracení a/nebo laváž žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné podání aktivního uhlí. Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, samotní.
ATC kód: C09CA04.

Mechanismus působení: Irbesartan je silný, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (receptor typu AT₁). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT₁ receptorem, bez ohledu na zdroj a způsob syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonické ovlivnění angiotensin-II (AT₁) receptorů vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Hladiny draslíku v séru nejsou samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny. Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan, aby byl účinný, nevyžaduje metabolickou aktivaci.

Klinická účinnost:

Hypertenze

Irbesartan snižuje krevní tlak s minimální změnou srdeční frekvence. Pokles krevního tlaku je závislý na velikosti dávky podávané jednou denně s tendencí vytvořit plató při dávkách nad 300 mg. Dávky 150-300 mg jednou denně snižují krevní tlak vleže nebo vsedě prolongovaně (tj. 24 hodiny po podání) průměrně o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) více než placebo. Nejvýraznějšího snížení krevního tlaku je dosaženo do 3-6 hodin po podání a hypotenzní účinek se udržuje nejméně 24 hodiny. Ještě za 24 hodin po podání doporučených dávek dosahoval pokles tlaku krve 60-70% maximálního poklesu diastolického a systolického tlaku. Dávka 150 mg podávaná jednou denně vedla k podobným minimálním a průměrným 24-hodinovým změnám krevního tlaku jako stejná celková dávka rozdělená do dvou jednotlivých denních dávek.

Hypotenzní účinek přípravku Aprovel je patrný v průběhu 1-2 týdnů, maximální efekt se objevuje 4-6 týdnů po zahájení terapie. Antihypertenzní účinek se udržuje v průběhu dlouhodobé léčby. Po ukončení terapie se krevní tlak postupně vrací k původním hodnotám. Reaktivní hypertenze nebyla pozorována.

Hypotenzní účinky irbesartanu a thiazidových diuretik jsou additivní. U pacientů, u nichž irbesartan sám krevní tlak dostatečně nesnižuje, vyvolá přidání malé dávky hydrochlorothiazidu (12,5 mg) jednou denně další snížení krevního tlaku; dosahujícího 7-10/3-6 mmHg (systolický/diastolický) ve srovnání s placebem.

Účinnost přípravku Aprovel není ovlivněna věkem ani pohlavím. Reakce hypertoniků černé pleti na monoterapii irbesartanem je zřetelně slabší, obdobně jako reakce na jiné léčivé přípravky ovlivňující

renin-angiotensinový systém. Jestliže se irbesartan podává společně s malou dávkou hydrochlothiazidu (např. 12,5 mg denně), reakce hypertoniků černé pleti se blíží reakci pacientů pleti bílé. Irbesartan nemá klinicky významný účinek na hladinu kyseliny močové v séru anebo na vylučování kyseliny močové močí.

Pediatrická populace

Snížení krevního tlaku s cílovými titrovanými dávkami irbesartanu 0,5 mg/kg (nízká), 1,5 mg/kg (střední) a 4,5 mg/kg (vysoká) bylo hodnoceno u 318 dětí a mladistvých ve věku 6 až 16 let s hypertenzí nebo s rizikem (diabetici, hypertenze v rodinné anamnéze) během 3týdenního období. Po třech týdnech průměrné snížení od výchozích hodnot u primární proměnné účinnosti – hodnoty systolického tlaku vsedě (SeSBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu - *trough*) - bylo 11,7 mmHg (nízká dávka), 9,3 mmHg (střední dávka) a 13,2 mmHg (vysoká dávka). Rozdíl mezi těmito dávkami nebyl signifikantní. Korigované průměrné změny hodnoty diastolického krevního tlaku v sedě (SeDBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu - *trough*) byly tyto: 3,8 mmHg (nízká dávka), 3,2 mmHg (střední dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). V průběhu dalších dvou týdnů, kdy pacienti byli re-randomizováni buď do skupiny sléčivým přípravkem nebo do skupiny s placebem, u pacientů na placebo došlo ke zvýšení SeSBP o 2,4 mmHg a SeDBP o 2,0 mmHg ve srovnání se změnami +0,1, resp. -0,3 mmHg u pacientů na všech dávkách irbesartanu (viz bod 4.2).

Hypertenze a diabetes typu 2 s renálním onemocněním

Studie "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" ukazuje, že irbesartan zpomaluje progresi renálního onemocnění u pacientů s chronickou renální nedostatečností a manifestní proteinurií. IDNT byla dvojité slepá, kontrolovaná studie srovnávající morbiditu a mortalitu u nemocných léčených přípravkem Aprovel, amlodipinem a placebem. U 1715 pacientů s hypertenzí a diabetem typu 2, proteinurií ≥ 900 mg/den a s hladinou kreatininu v séru mezi 1,0-3,0 mg/dl byl hodnocen dlouhodobý účinek (průměrně 2,6 roku) přípravku Aprovel na vývoj renálního onemocnění a na mortalitu ze všech příčin. Pacientům byly podávány dávky od 75 mg až po udržovací dávku 300 mg přípravku Aprovel, od 2,5 mg do 10 mg amlodipinu nebo placebo dle snášenlivosti. Pacienti ve všech léčebných skupinách obvykle dostávali 2 až 4 antihypertenzivní látky (např. diuretika, betablokátory, alfablokátory) k dosažení stanoveného cílového krevního tlaku $\leq 135/85$ mm Hg nebo snížení systolického tlaku o 10 mmHg, pokud výchozí tlak byl > 160 mm Hg. Šedesát procent (60%) pacientů ve skupině placebo dosáhlo tohoto cílového krevního tlaku, zatímco v irbesartanové skupině to bylo 76% a ve skupině s amlodipinem 78%. Irbesartan významně snížil relativní riziko dosažení základního kombinovaného cílového parametru, kterým bylo dvojnásobné zvýšení hladiny sérového kreatininu, konečná fáze renálního onemocnění (ESRD) nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Přibližně 33% pacientů ve skupině léčené irbesartanem dosáhlo primárního kombinovaného cílového parametru týkajícího se renálních funkcí ve srovnání s 39% pacientů ve skupině s placebem a se 41% pacientů užívajících amlodipin [20% snížení relativního rizika proti placebo ($p = 0,024$) a 23% snížení relativního rizika ve srovnání s amlodipinem ($p = 0,006$)]. Při analýze jednotlivých komponentů primárního cílového parametru nebyl pozorován žádný vliv na celkovou mortalitu, zatímco byl zjištěn pozitivní trend ve snížení ESRD a významné snížení dvojnásobně zvýšených sérových koncentrací kreatininu.

Byla provedena analýza účinku v podskupinách vytvořených podle pohlaví, rasy, věku, trvání diabetu, vstupního krevního tlaku, hladiny kreatininu v séru a albuminurie. U žen a černochů, kteří reprezentovali 32%, resp. 26% celkové populace ve studii, nebyl prospěch pro ledviny průkazný, ačkoli interval spolehlivosti to nevylučuje. Pro sekundární cílový bod fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod nebyl v rámci celé populace rozdíl mezi dále uvedenými třemi skupinami, ačkoli byl pozorován zvýšený výskyt nefatálního IM u žen a snížený výskyt nefatálního IM u mužů v irbesartanové skupině proti režimu založeném na placebu. Byl pozorován zvýšený výskyt nefatálního IM a CMP u žen v irbesartanovém režimu ve srovnání s režimem založeném na amlodipinu, zatímco hospitalizace kvůli srdečnímu selhání byla snížena v celé sledované populaci. Nicméně, pro tyto nálezy u žen nebylo nalezeno žádné definitivní vysvětlení.

Studie "Účinek irbesartanu na mikroalbuminurii u hypertonických pacientů s diabetem typu 2" (IRMA 2) (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) ukazuje, že 300 mg irbesartanu zpomaluje vznik zjevné proteinurie u pacientů

s mikroalbuminurií. IRMA 2 byla placebem kontrolovaná, dvojitě slepá studie morbidity na 590 pacientech s diabetem typu 2, mikroalbuminurií (30-300 mg/den) a normální funkcí ledvin (hladina kreatininu v séru $\leq 1,5$ mg/dl u mužů a $< 1,1$ mg/dl u žen). Studie sledovala dlouhodobé účinky (2 roky) přípravku Aprovel na rozvoj klinické (zjevné) proteinurie (rychlost vylučování albuminu močí (UAER) > 300 mg/den a zvýšení v UAER o minimálně 30% ve srovnání s výchozí hodnotou). Stanovený cílový krevní tlak byl $\leq 135/85$ mm Hg. Aby bylo dosaženo cílového krevního tlaku, byla dle potřeby přidána další antihypertenziva (vyjma ACE inhibitorů, antagonistů receptorů pro angiotensin II a dihydropyridinových vápníkových blokátorů). Zatímco podobného krevního tlaku bylo dosaženo ve všech léčených skupinách, méně subjektů ve skupině s 300 mg irbesartanu (5,2%) než s placebem (14,9%) nebo se 150 mg irbesartanu (9,7%) dosáhlo cílového parametru, kterým byla zjevná proteinurie, čímž bylo prokázáno, že podávání vyšších dávek snižuje relativní riziko o 70%, ve srovnání s placebem ($p = 0,0004$). Doprovodně zlepšení rychlosti glomerulární filtrace (GFR) nebylo během prvních tří měsíců léčby pozorováno. Zpomalení progresy onemocnění ke klinické proteinurii bylo evidentní již za tři měsíce a pokračovalo celé 2 roky. Regrese k normoalbuminurii (< 30 mg/den) byla častější ve skupině s 300 mg přípravku Aprovel (34%) než ve skupině s placebem (21%).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se irbesartan dobře absorbuje: při sledování absolutní biologické dostupnosti byly zjištěny hodnoty přibližně 60-80%. Současný příjem potravy biologickou dostupnost irbesartanu významně neovlivňuje. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 96%, vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Distribuční objem je 53-93 litry. Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu se 80-85% radioaktivity v cirkulující plazmě dá přisoudit nezměněnému irbesartanu. Irbesartan se metabolizuje v játrech konjugací na glukuronid a oxidací. Hlavní metabolit v krevním oběhu je glukuronid irbesartanu (přibližně 6%). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan se primárně oxiduje cytochromem P450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam.

Irbesartan má lineární farmakokinetiku závislou na dávce, a to v dávkovém rozmezí od 10 do 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg (dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky) je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 1,5-2 hodiny po perorálním podání. Celková clearance a renální clearance jsou 157-176 resp. 3-3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas

irbesartanu je 11-15 hodin. Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze zjistit omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě (< 20%). Ve studii byly zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu u hypertoniček než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Dávkování pro ženy není třeba upravovat. Hodnoty AUC a C_{max} irbesartanu byly také o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18-40 let). Terminální eliminační poločas se však významně nelišil. U starších pacientů není třeba dávkování upravovat.

Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním anebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu lze asi 20% radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2% dávky se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan.

Pediatrická populace

Farmakokinetika irbesartanu byla hodnocena u 23 dětí s hypertenzí po podání jedné a opakovaných denních dávek irbesartanu (2 mg/kg) až do maximální denní dávky 150 mg po dobu 4 týdnů. U 21 z těchto 23 dětí bylo možno srovnat farmakokinetiku s dospělými (dvanáct dětí bylo starších než 12 let, devět dětí mělo mezi 6 až 12 lety). Výsledky ukázaly, že hodnoty C_{max} , AUC a clearance byly srovnatelné s výsledky pozorovanými u dospělých pacientů, kteří dostávali 150 mg irbesartanu denně. Po opakovaném dávkování jednou denně byla pozorována omezená akumulace irbesartanu v plazmě (18%).

Porucha funkce ledvin: u pacientů s poruchou funkce ledvin anebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan se hemodialýzou neodstraní.

Porucha funkce jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny.

U pacientů s těžkou poruchou jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly nalezeny známky abnormálního systémového toxického ovlivnění anebo toxického ovlivnění cílových orgánů při použití klinicky relevantních dávek. V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg denně u potkanů a ≥ 100 mg/kg denně u makaků) snížení erytrocytárních parametrů (počtu erytrocytů, množství hemoglobinu, hematokritu). Velmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg denně) vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močoviny a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků; tyto změny byly zhodnoceny jako sekundární projevy hypotenzních účinků léčivého přípravku, které vedly ke snížení renální perfuze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk (u potkanů v dávkách ≥ 90 mg/kg denně, u makaků v dávkách ≥ 10 mg/kg denně). Všechny tyto změny se považují za vyvolané farmakologickým působením irbesartanu. Nezdá se, že by pro terapeutické dávkování irbesartanu u lidí byla hyperplazie/hypertrofie renálních juxtaglomerulárních buněk jakkoliv relevantní.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenita nebo kancerogenita.

Fertilita a reprodukční chování nebyly ve studiích se samci a samicemi potkanů ovlivněny ani po perorálních dávkách irbesartanu vyvolávajících parentální toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/den), včetně úmrtí při nejvyšší dávce. Nebyly pozorovány žádné významné účinky na počet žlutých tělísek, usazení oplodněných vajíček nebo živé plody. Irbesartan neovlivňoval přežití, vývoj ani reprodukci potomků. Studie na pokusných zvířatech ukázaly, že radioaktivně značený irbesartan je detekován v plodech potkanů a králíků. Irbesartan je vylučován do mateřského mléka kojících samic potkanů.

Studie s irbesartanem na pokusných zvířatech ukázaly přechodné toxické účinky (zvětšení kavity ledvinných pánviček, hydroureter nebo podkožní edémy) u potkaních plodů, které se po porodu upravily. U králíků byly zjištěny aborty anebo časná resorpce po dávkách vyvolávajících zřetelnou maternální toxicitu, včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo u králíků zjištěny nebyly.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulosa

Sodná sůl kroskarmelosy

Hypromelosa

Srážený oxid křemičitý

Magnesium-stearát.

Potahová vrstva:

Monohydrát laktosy

Hypromelosa

Oxid titaničitý

Makrogol 3000

Karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 14 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiovém blistru.

Krabičky obsahující 28 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 30 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 84 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 90 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 98 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 x 1 potahovanou tabletu v PVC/PVDC/Aluminiových perforovaných blistrech pro jednotlivé dávky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. srpna 1997
Datum posledního prodloužení: 27. srpna 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aprovel 150 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje irbesartanum 150 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 51,00 mg monohydrátu laktosy v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá až téměř bílá, bikonvexní, oválná, na jedné straně se znakem srdce a na druhé straně s vyraženým číslem 2872.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Aprovel je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

Také je indikován k léčbě onemocnění ledvin u dospělých pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu jako součást antihypertenzního léčebného režimu (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obvyklá doporučená úvodní a udržovací dávka je 150 mg jednou denně, spolu s jídlem anebo bez něho. Aprovel v dávce 150 mg jednou denně obvykle zaručí lepší 24-hodinovou kontrolu krevního tlaku než v dávce 75 mg. Je však možné uvážit zahájení léčby dávkou 75 mg, zejména u hemodialyzovaných pacientů a u pacientů starších než 75 let.

Pacientům, u nichž nedostačuje dávka 150 mg jednou denně, je možné dávku přípravku Aprovel zvýšit na 300 mg, anebo je možné přidat jiná antihypertenziva (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Ukázalo se, že zejména přidání diuretika jako např. hydrochlorothiazidu má v kombinaci s přípravkem Aprovel aditivní účinek (viz bod 4.5).

U hypertenzních pacientů s diabetem typu 2 by měla být léčba zahájena dávkou 150 mg irbesartanu jednou denně a zvyšována až do 300 mg jednou denně, což je preferovaná udržovací dávka pro léčbu ledvinového onemocnění.

Prospěšnost přípravku Aprovel v léčbě poškození ledvin u hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu byla prokázána ve studiích, kde byl irbesartan, dle potřeby, podáván spolu s jinými antihypertenzivy tak, aby bylo dosaženo požadovaných hodnot krevního tlaku (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Porucha ledvin: u pacientů s porušenou renální funkcí není úprava dávkování nutná. U pacientů léčených dialýzou je třeba zvážit podávání nižších počátečních dávek (75 mg) (viz bod 4.4).

Porucha jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater není třeba úprava dávkování. S podáním přípravku pacientům s těžkou poruchou jater nejsou klinické zkušenosti.

Starší pacienti: u pacientů starších než 75 let je sice vhodné zvážit možnost zahájení terapie dávkou 75 mg, úprava dávkování však obvykle u starších pacientů nebývá nutná.

Pediatrická populace: bezpečnost a účinnost přípravku Aprovel u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování u dětí.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

Současné užívání přípravku Aprovel s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypovolemie: symptomatická hypotenze, zejména po první dávce, se může objevit u pacientů s hypovolemií příp. sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjmech nebo zvracení. Tyto stavy by měly být upraveny před podáváním přípravku Aprovel.

Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií, anebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a renální insuficience, jestliže jsou léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími renin-angiotensin-aldosteronový systém. U přípravku Aprovel tato situace sice není dokumentována, u antagonistů receptoru pro angiotensin-II je však třeba podobný účinek předpokládat.

Porucha ledvin a transplantace ledvin: při použití přípravku Aprovel u pacientů s poruchou renálních funkcí se doporučuje pravidelně monitorovat hladin draslíku a kreatininu v séru. S podáváním přípravku Aprovel pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti.

Hypertenzní pacienti s diabetem typu 2 a ledvinovým onemocněním: účinky irbesartanu na ledvinové poruchy a kardiovaskulární příhody nebyly u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin ve všech skupinách v analýze prováděné během studie jednotné. Zejména se projeví jako méně příznivé u žen a jedinců, kteří nebyli bělošské rasy (viz bod 5.1).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hyperkalemie: jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensin-aldosteronový systém, se při léčbě přípravkem Aprovel může objevit hyperkalemie, a to zejména při současné poruše funkce ledvin, zjevné proteinurie způsobené diabetickým ledvinovým onemocněním a/nebo selhání

srdce. U rizikových pacientů se doporučuje pečlivě monitorovat koncentrace draslíku v séru (viz bod 4.5).

Lithium: kombinace lithia a přípravku Aprovel se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je, stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek, nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: obecně vzato, pacienti s primárním aldosteronismem nereagují na antihypertenziva působící inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku Aprovel se proto nedoporučuje.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), vedle léčby inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotensin-II receptoru k akutní hypotenzii, azotemii, oligurii anebo vzácně k akutnímu selhání ledvin (viz bod 4.5). Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým cévním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Jak bylo pozorováno u inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu, irbesartan a jiní antagonisté angiotensinu jsou zřetelně méně účinní při snižování krevního tlaku u pacientů černé pleti než u ostatní populace patrně z důvodu vyššího výskytu nízkoreninové hypertenze (viz bod 5.1).

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Laktosa: tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo glukoso-galaktosové malabsorpce by tento léčivý přípravek neměli užívat.

Pediatrická populace: irbesartan byl studován u dětské populace ve věku 6 až 16 let, avšak současná data nejsou dostačující na to, aby podpořila rozšíření použití u dětí, dokud nebudou k dispozici další data (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Diuretika a jiná antihypertenziva: jiná antihypertenziva mohou zvyšovat hypotenzní účinky irbesartanu; Aprovel však již byl bezpečně podáván spolu s jinými antihypertenzivy, jako např. s beta-blokátory, s dlouhodobě účinnými blokátory kalciových kanálů a s thiazidovými diuretiky. Předchozí léčení vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolemii a riziko hypotenze při zahájení terapie přípravkem Aprovel (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky s aliskirenem nebo inhibitory ACE: Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Doplňkové podávání draslíku a diuretika šetřící draslík: na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensinový systém by mohlo současné podávání diuretik šetřících kalium, látek doplňujících přírodou draslíku, solných náhražek obsahujících draslík anebo

jiných léčivých přípravků, které mohou zvýšit hladiny draslíku v séru (např. heparin), vést k vzestupu sérového draslíku, a proto není tato kombinace doporučena (viz bod 4.4).

Lithium: případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia byly popsány při současném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně nahlášeny i u irbesartanu. Proto se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je doporučeno pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Nesteroidní protizánětlivé léky: jsou-li antagonisté angiotensinu II podávány společně s nesteroidními protizánětlivými přípravky (t.j. selektivními COX-2 inhibitory, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), antihypertenzní účinek může být oslaben.

Stejně jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotensinu II a NSAID, může zvyšovat riziko zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující renální poruchou. Opatrnost vyžaduje podání kombinace zvláště u starších osob. Pacienti by měli být přiměřeně hydratováni a mělo by se zvážit sledování renálních funkcí při zahájení souběžné léčby i jeho následná periodicita.

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Aprovel během kojení, Aprovel se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Není známo, zda se irbesartan nebo jeho metabolity u lidí vylučují do mateřského mléka.

Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u potkanů prokázala sekreci irbesartanu nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnější informace viz bod 5.3).

Fertilita

Irbesartan neměl žádný vliv na fertilitu léčených potkanů a jejich potomky až do takových dávek, které vyvolávaly první příznaky parentální toxicity (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě farmakodynamických vlastností látky však není pravděpodobné, že by irbesartan tuto schopnost ovlivnil. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že v průběhu terapie se mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s hypertenzí se celkový výskyt nežádoucích účinků nelišil ve skupině s irbesartanem (56,2%) a ve skupině s placebem (56,5%). Ukončení léčby v důsledku jakéhokoli klinického nebo laboratorního nežádoucího účinku bylo méně časté ve skupině pacientů léčených irbesartanem (3,3%) než u pacientů léčených placebem (4,5%). Výskyt nežádoucích účinků nebyl závislý na dávce (v doporučeném dávkovém rozmezí), na pohlaví, věku, rase nebo na trvání léčby.

U diabetických pacientů s hypertenzí s mikroalbuminurií a normálními renálními funkcemi byly ortostatické závratě a ortostatická hypertenze hlášeny u 0,5% těchto pacientů (tj. méně časté), což bylo častěji než v placebové skupině.

Následující tabulka udává nežádoucí účinky, které byly hlášeny v placebem kontrolovaných klinických studiích, v nichž bylo 1 965 pacientů s hypertenzí léčeno irbesartanem. Výrazy označené hvězdičkou (*) se vztahují k nežádoucím účinkům, které byly navíc hlášeny u > 2% diabetických hypertenzních pacientů, s chronickou renální nedostatečností a se zjevnou proteinurií, a hlášených častěji než u placeba.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Také jsou zde uvedeny nežádoucí účinky dodatečně hlášené z postmarketingového sledování. Tyto nežádoucí účinky vycházejí ze spontánních hlášení:

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému:

Není známo: hypersenzitivní reakce jako je vyrážka, kopřivka, angioedém.

Poruchy metabolismu a výživy:

Není známo: hyperkalemie

Poruchy nervového systému:

Časté: závratě, ortostatické závratě*

Není známo: vertigo, bolesti hlavy

Poruchy ucha a labyrintu:

Není známo: tinitus

Srdeční poruchy:

Méně časté: tachykardie

Cévní poruchy:

Časté: ortostatická hypotenze*

Méně časté: návaly horka

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: kašel

Gastrointestinální poruchy:

Časté: nausea/zvracení

Méně časté: průjem, dyspepsie/pyróza

Není známo: poruchy chuti

Poruchy jater a žlučových cest:

Méně časté: žloutenka

Není známo: hepatitida, abnormální jaterní funkce

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Není známo: leukocytoklastická vaskulitida

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: muskuloskeletální bolest*

Není známo: bolesti kloubů a svalů (v některých případech spojené se zvýšenými hladinami kreatinkinasy v plazmě), svalové křeče

Poruchy ledvin a močových cest:

Není známo: snížená funkce ledvin včetně případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Méně časté: sexuální dysfunkce

Celkové poruchy a lokální reakce v místě aplikace:

Časté: únava

Méně časté: bolest na hrudi

Vyšetření

Velmi časté: Hyperkalemie* se objevila mnohem častěji u diabetických pacientů léčených irbesartanem než u pacientů léčených placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s mikroalbuminurií a normální funkcí ledvin se hyperkalemie ($\geq 5,5$ mE/l) objevila u 29,4% pacientů ve skupině s 300 mg irbesartanu a u 22% pacientů ve skupině s placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s chronickou renální insuficiencí a zjevnou proteinurií, se objevila hyperkalemie ($\geq 5,5$ mE/l) u 46,3% pacientů ve skupině s irbesartanem a u 26,3% pacientů ve skupině s placebem.

Časté: U subjektů léčených irbesartanem byl často (1,7%) pozorován signifikantní vzestup plazmatické kreatinkinázy. V žádném případě toto zvýšení nebylo spojeno se zjištěnými klinickými muskuloskeletálními příhodami. Pokles hemoglobinu, který nebyl klinicky významný, byl pozorován u 1,7% pacientů s hypertenzí a pokročilým diabetickým ledvinným onemocněním léčených irbesartanem

Pediatrická populace

V randomizované studii s 318 dětmi a mladistvými s hypertenzí ve věku 6 až 16 let se během 3týdenní dvojité slepé fáze vyskytly tyto nežádoucí účinky: bolesti hlavy (7,9%), hypotenze (2,2%), závratě (1,9%) a kašel (0,9%). V 26týdenním otevřeném období této studie nejčastěji zaznamenané

abnormality laboratorních vyšetření byly vzestup kreatininu (6,5%) a zvýšené hodnoty CK u 2% dětských příjemců.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

U dospělých osob, které dostávaly po 8 týdnů irbesartan v dávkách až 900 mg denně, se neobjevily toxické příznaky. Jako nejpravděpodobnější projev předávkování lze očekávat hypotenzi a tachykardii; také by se mohla objevit bradykardie z předávkování. O terapii předávkování přípravkem Aprovel nejsou dostupné specifické informace. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčení musí být symptomatické a podpůrné. Navrhovaná opatření jsou vyvolání zvracení a/nebo laváž žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné podání aktivního uhlí. Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, samotní.
ATC kód: C09CA04.

Mechanismus působení: Irbesartan je silný, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (receptor typu AT₁). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT₁ receptorem, bez ohledu na zdroj a způsob syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonické ovlivnění angiotensin-II (AT₁) receptorů vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Hladiny draslíku v séru nejsou samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny. Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan, aby byl účinný, nevyžaduje metabolickou aktivaci.

Klinická účinnost:

Hypertenze

Irbesartan snižuje krevní tlak s minimální změnou srdeční frekvence. Pokles krevního tlaku je závislý na velikosti dávky podávané jednou denně s tendencí vytvořit plató při dávkách nad 300 mg. Dávky 150-300 mg jednou denně snižují krevní tlak vleže nebo vsedě prolongovaně (tj. 24 hodiny po podání) průměrně o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) více než placebo. Nejvýraznějšího snížení krevního tlaku je dosaženo do 3-6 hodin po podání a hypotenzní účinek se udržuje nejméně 24 hodiny. Ještě za 24 hodin po podání doporučených dávek dosahoval pokles tlaku krve 60-70% maximálního poklesu diastolického a systolického tlaku. Dávka 150 mg podávaná jednou denně vedla k podobným minimálním a průměrným 24-hodinovým změnám krevního tlaku jako stejná celková dávka rozdělená do dvou jednotlivých denních dávek.

Hypotenzní účinek přípravku Aprovel je patrný v průběhu 1-2 týdnů, maximální efekt se objevuje 4-6 týdnů po zahájení terapie. Antihypertenzní účinek se udržuje v průběhu dlouhodobé léčby. Po ukončení terapie se krevní tlak postupně vrací k původním hodnotám. Reaktivní hypertenze nebyla pozorována.

Hypotenzní účinky irbesartanu a thiazidových diuretik jsou additivní. U pacientů, u nichž irbesartan sám krevní tlak dostatečně nesnižuje, vyvolá přidání malé dávky hydrochlorothiazidu (12,5 mg) jednou denně další snížení krevního tlaku; dosahujícího 7-10/3-6 mmHg (systolický/diastolický) ve srovnání s placebem.

Účinnost přípravku Aprovel není ovlivněna věkem ani pohlavím. Reakce hypertoniků černé pleti na monoterapii irbesartanem je zřetelně slabší, obdobně jako reakce na jiné léčivé přípravky ovlivňující

renin-angiotensinový systém. Jestliže se irbesartan podává společně s malou dávkou hydrochlothiazidu (např. 12,5 mg denně), reakce hypertoniků černé pleti se blíží reakci pacientů pleti bílé. Irbesartan nemá klinicky významný účinek na hladinu kyseliny močové v séru anebo na vylučování kyseliny močové močí.

Pediatrická populace

Snížení krevního tlaku s cílovými titrovanými dávkami irbesartanu 0,5 mg/kg (nízká), 1,5 mg/kg (střední) a 4,5 mg/kg (vysoká) bylo hodnoceno u 318 dětí a mladistvých ve věku 6 až 16 let s hypertenzí nebo s rizikem (diabetici, hypertenze v rodinné anamnéze) během 3týdenního období. Po třech týdnech průměrné snížení od výchozích hodnot u primární proměnné účinnosti – hodnoty systolického tlaku vsedě (SeSBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu - *trough*) - bylo 11,7 mmHg (nízká dávka), 9,3 mmHg (střední dávka) a 13,2 mmHg (vysoká dávka). Rozdíl mezi těmito dávkami nebyl signifikantní. Korigované průměrné změny hodnoty diastolického krevního tlaku v sedě (SeDBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu - *trough*) byly tyto: 3,8 mmHg (nízká dávka), 3,2 mmHg (střední dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). V průběhu dalších dvou týdnů, kdy pacienti byli re-randomizováni buď do skupiny sléčivým přípravkem nebo do skupiny s placebem, u pacientů na placebo došlo ke zvýšení SeSBP o 2,4 mmHg a SeDBP o 2,0 mmHg ve srovnání se změnami +0,1, resp. -0,3 mmHg u pacientů na všech dávkách irbesartanu (viz bod 4.2).

Hypertenze a diabetes typu 2 s renálním onemocněním

Studie "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" ukazuje, že irbesartan zpomaluje progresi renálního onemocnění u pacientů s chronickou renální nedostatečností a manifestní proteinurií. IDNT byla dvojitě slepá, kontrolovaná studie srovnávající morbiditu a mortalitu u nemocných léčených přípravkem Aprovel, amlodipinem a placebem. U 1715 pacientů s hypertenzí a diabetem typu 2, proteinurií ≥ 900 mg/den a s hladinou kreatininu v séru mezi 1,0-3,0 mg/dl byl hodnocen dlouhodobý účinek (průměrně 2,6 roku) přípravku Aprovel na vývoj renálního onemocnění a na mortalitu ze všech příčin. Pacientům byly podávány dávky od 75 mg až po udržovací dávku 300 mg přípravku Aprovel, od 2,5 mg do 10 mg amlodipinu nebo placebo dle snášenlivosti. Pacienti ve všech léčebných skupinách obvykle dostávali 2 až 4 antihypertenzivní látky (např. diuretika, betablokátory, alfablokátory) k dosažení stanoveného cílového krevního tlaku $\leq 135/85$ mm Hg nebo snížení systolického tlaku o 10 mmHg, pokud výchozí tlak byl > 160 mm Hg. Šedesát procent (60%) pacientů ve skupině placebo dosáhlo tohoto cílového krevního tlaku, zatímco v irbesartanové skupině to bylo 76% a ve skupině s amlodipinem 78%. Irbesartan významně snížil relativní riziko dosažení základního kombinovaného cílového parametru, kterým bylo dvojnásobné zvýšení hladiny sérového kreatininu, konečná fáze renálního onemocnění (ESRD) nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Přibližně 33% pacientů ve skupině léčené irbesartanem dosáhlo primárního kombinovaného cílového parametru týkajícího se renálních funkcí ve srovnání s 39% pacientů ve skupině s placebem a se 41% pacientů užívajících amlodipin [20% snížení relativního rizika proti placebo ($p = 0,024$) a 23% snížení relativního rizika ve srovnání s amlodipinem ($p = 0,006$)]. Při analýze jednotlivých komponentů primárního cílového parametru nebyl pozorován žádný vliv na celkovou mortalitu, zatímco byl zjištěn pozitivní trend ve snížení ESRD a významné snížení dvojnásobně zvýšených sérových koncentrací kreatininu.

Byla provedena analýza účinku v podskupinách vytvořených podle pohlaví, rasy, věku, trvání diabetu, vstupního krevního tlaku, hladiny kreatininu v séru a albuminurie. U žen a černochů, kteří reprezentovali 32%, resp. 26% celkové populace ve studii, nebyl prospěch pro ledviny průkazný, ačkoli interval spolehlivosti to nevylučuje. Pro sekundární cílový bod fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod nebyl v rámci celé populace rozdíl mezi dále uvedenými třemi skupinami, ačkoli byl pozorován zvýšený výskyt nefatálního IM u žen a snížený výskyt nefatálního IM u mužů v irbesartanové skupině proti režimu založeném na placebu. Byl pozorován zvýšený výskyt nefatálního IM a CMP u žen v irbesartanovém režimu ve srovnání s režimem založeném na amlodipinu, zatímco hospitalizace kvůli srdečnímu selhání byla snížena v celé sledované populaci. Nicméně, pro tyto nálezy u žen nebylo nalezeno žádné definitivní vysvětlení.

Studie "Účinek irbesartanu na mikroalbuminurii u hypertonických pacientů s diabetem typu 2" (IRMA 2) (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) ukazuje, že 300 mg irbesartanu zpomaluje vznik zjevné proteinurie u pacientů

s mikroalbuminurií. IRMA 2 byla placebem kontrolovaná, dvojitě slepá studie morbiditu na 590 pacientech s diabetem typu 2, mikroalbuminurií (30-300 mg/den) a normální funkcí ledvin (hladina kreatininu v séru $\leq 1,5$ mg/dl u mužů a $< 1,1$ mg/dl u žen). Studie sledovala dlouhodobé účinky (2 roky) přípravku Aprovel na rozvoj klinické (zjevné) proteinurie (rychlost vylučování albuminu močí (UAER) > 300 mg/den a zvýšení v UAER o minimálně 30% ve srovnání s výchozí hodnotou). Stanovený cílový krevní tlak byl $\leq 135/85$ mm Hg. Aby bylo dosaženo cílového krevního tlaku, byla dle potřeby přidána další antihypertenziva (vyjma ACE inhibitorů, antagonistů receptorů pro angiotensin II a dihydropyridinových vápníkových blokátorů). Zatímco podobného krevního tlaku bylo dosaženo ve všech léčených skupinách, méně subjektů ve skupině s 300 mg irbesartanu (5,2%) než s placebem (14,9%) nebo se 150 mg irbesartanu (9,7%) dosáhlo cílového parametru, kterým byla zjevná proteinurie, čímž bylo prokázáno, že podávání vyšších dávek snižuje relativní riziko o 70%, ve srovnání s placebem ($p = 0,0004$). Doprovodně zlepšení rychlosti glomerulární filtrace (GFR) nebylo během prvních tří měsíců léčby pozorováno. Zpomalení progresu onemocnění ke klinické proteinurii bylo evidentní již za tři měsíce a pokračovalo celé 2 roky. Regrese k normoalbuminurii (< 30 mg/den) byla častější ve skupině s 300 mg přípravku Aprovel (34%) než ve skupině s placebem (21%).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se irbesartan dobře absorbuje: při sledování absolutní biologické dostupnosti byly zjištěny hodnoty přibližně 60-80%. Současný příjem potravy biologickou dostupnost irbesartanu významně neovlivňuje. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 96%, vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Distribuční objem je 53-93 litry. Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu se 80-85% radioaktivity v cirkulující plazmě dá přisoudit nezměněnému irbesartanu. Irbesartan se metabolizuje v játrech konjugací na glukuronid a oxidací. Hlavní metabolit v krevním oběhu je glukuronid irbesartanu (přibližně 6%). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan se primárně oxiduje cytochromem P450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam.

Irbesartan má lineární farmakokinetiku závislou na dávce, a to v dávkovém rozmezí od 10 do 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg (dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky) je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 1,5-2 hodiny po perorálním podání. Celková clearance a renální clearance jsou 157-176 resp. 3-3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas

irbesartanu je 11-15 hodin. Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze zjistit omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě (< 20%). Ve studii byly zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu u hypertoniček než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Dávkování pro ženy není třeba upravovat. Hodnoty AUC a C_{max} irbesartanu byly také o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18-40 let). Terminální eliminační poločas se však významně nelišil. U starších pacientů není třeba dávkování upravovat.

Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním anebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu lze asi 20% radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2% dávky se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan.

Pediatrická populace

Farmakokinetika irbesartanu byla hodnocena u 23 dětí s hypertenzí po podání jedné a opakovaných denních dávek irbesartanu (2 mg/kg) až do maximální denní dávky 150 mg po dobu 4 týdnů. U 21 z těchto 23 dětí bylo možno srovnat farmakokinetiku s dospělými (dvanáct dětí bylo starších než 12 let, devět dětí mělo mezi 6 až 12 lety). Výsledky ukázaly, že hodnoty C_{max} , AUC a clearance byly srovnatelné s výsledky pozorovanými u dospělých pacientů, kteří dostávali 150 mg irbesartanu denně. Po opakovaném dávkování jednou denně byla pozorována omezená akumulace irbesartanu v plazmě (18%).

Porucha funkce ledvin: u pacientů s poruchou funkce ledvin anebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan se hemodialýzou neodstraní.

Porucha funkce jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny.

U pacientů s těžkou poruchou jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly nalezeny známky abnormálního systémového toxického ovlivnění anebo toxického ovlivnění cílových orgánů při použití klinicky relevantních dávek. V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg denně u potkanů a ≥ 100 mg/kg denně u makaků) snížení erytrocytárních parametrů (počtu erytrocytů, množství hemoglobinu, hematokritu). Velmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg denně) vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močovin a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků; tyto změny byly zhodnoceny jako sekundární projevy hypotenzních účinků léčivého přípravku, které vedly ke snížení renální perfuze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk (u potkanů v dávkách ≥ 90 mg/kg denně, u makaků v dávkách ≥ 10 mg/kg denně). Všechny tyto změny se považují za vyvolané farmakologickým působením irbesartanu. Nezdá se, že by pro terapeutické dávkování irbesartanu u lidí byla hyperplazie/hypertrofie renálních juxtaglomerulárních buněk jakkoliv relevantní.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenita nebo kancerogenita.

Fertilita a reprodukční chování nebyly ve studiích se samci a samicemi potkanů ovlivněny ani po perorálních dávkách irbesartanu vyvolávajících parentální toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/den), včetně úmrtí při nejvyšší dávce. Nebyly pozorovány žádné významné účinky na počet žlutých tělísek, usazení oplodněných vajíček nebo živé plody. Irbesartan neovlivňoval přežití, vývoj ani reprodukci potomků. Studie na pokusných zvířatech ukázaly, že radioaktivně značený irbesartan je detekován v plodech potkanů a králíků. Irbesartan je vylučován do mateřského mléka kojících samic potkanů.

Studie s irbesartanem na pokusných zvířatech ukázaly přechodné toxické účinky (zvětšení kavity ledvinných pánviček, hydroureter nebo podkožní edémy) u potkaních plodů, které se po porodu upravily. U králíků byly zjištěny aborty anebo časná resorpce po dávkách vyvolávajících zřetelnou maternální toxicitu, včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo u králíků zjištěny nebyly.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulosa

Sodná sůl kroskarmelosy

Hypromelosa

Srážený oxid křemičitý

Magnesium-stearát.

Potahová vrstva:

Monohydrát laktosy

Hypromelosa

Oxid titaničitý

Makrogol 3000

Karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 14 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiovém blistru.

Krabičky obsahující 28 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 30 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 84 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 90 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 98 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 x 1 potahovanou tabletu v PVC/PVDC/Aluminiových perforovaných blistrech pro jednotlivé dávky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. srpna 1997
Datum posledního prodloužení: 27. srpna 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aprovel 300 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje irbesartanum 300 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 102,00 mg monohydrátu laktosy v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá až téměř bílá, bikonvexní, oválná, na jedné straně se znakem srdce a na druhé straně s vyraženým číslem 2873.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Aprovel je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

Také je indikován k léčbě onemocnění ledvin u dospělých pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu jako součást antihypertenzního léčebného režimu (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obvyklá doporučená úvodní a udržovací dávka je 150 mg jednou denně, spolu s jídlem anebo bez něho. Aprovel v dávce 150 mg jednou denně obvykle zaručí lepší 24-hodinovou kontrolu krevního tlaku než v dávce 75 mg. Je však možné uvážit zahájení léčby dávkou 75 mg, zejména u hemodialyzovaných pacientů a u pacientů starších než 75 let.

Pacientům, u nichž nedostačuje dávka 150 mg jednou denně, je možné dávku přípravku Aprovel zvýšit na 300 mg, anebo je možné přidat jiná antihypertenziva (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Ukázalo se, že zejména přidání diuretika jako např. hydrochlorothiazidu má v kombinaci s přípravkem Aprovel aditivní účinek (viz bod 4.5).

U hypertenzních pacientů s diabetem typu 2 by měla být léčba zahájena dávkou 150 mg irbesartanu jednou denně a zvyšována až do 300 mg jednou denně, což je preferovaná udržovací dávka pro léčbu ledvinového onemocnění.

Prospěšnost přípravku Aprovel v léčbě poškození ledvin u hypertenzních pacientů s diabetem 2. typu byla prokázána ve studiích, kde byl irbesartan, dle potřeby, podáván spolu s jinými antihypertenzivy tak, aby bylo dosaženo požadovaných hodnot krevního tlaku (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Porucha ledvin: u pacientů s porušenou renální funkcí není úprava dávkování nutná. U pacientů léčených dialýzou je třeba zvážit podávání nižších počátečních dávek (75 mg) (viz bod 4.4).

Porucha jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater není třeba úprava dávkování. S podáním přípravku pacientům s těžkou poruchou jater nejsou klinické zkušenosti.

Starší pacienti: u pacientů starších než 75 let je sice vhodné zvážit možnost zahájení terapie dávkou 75 mg, úprava dávkování však obvykle u starších pacientů nebývá nutná.

Pediatrická populace: bezpečnost a účinnost přípravku Aprovel u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování u dětí.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

Současné užívání přípravku Aprovel s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypovolemie: symptomatická hypotenze, zejména po první dávce, se může objevit u pacientů s hypovolemií příp. sodíkovou deplecí po energické terapii diuretiky, po dietě s omezením soli, po průjmech nebo zvracení. Tyto stavy by měly být upraveny před podáváním přípravku Aprovel.

Renovaskulární hypertenze: u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií, anebo se stenózou arterie u jediné funkční ledviny, je zvýšené riziko těžké hypotenze a renální insuficience, jestliže jsou léčeni léčivými přípravky ovlivňujícími renin-angiotensin-aldosteronový systém. U přípravku Aprovel tato situace sice není dokumentována, u antagonistů receptoru pro angiotensin-II je však třeba podobný účinek předpokládat.

Porucha ledvin a transplantace ledvin: při použití přípravku Aprovel u pacientů s poruchou renálních funkcí se doporučuje pravidelně monitorovat hladiny draslíku a kreatininu v séru. S podáváním přípravku Aprovel pacientům krátce po transplantaci ledvin nejsou zkušenosti.

Hypertenzní pacienti s diabetem typu 2 a ledvinovým onemocněním: účinky irbesartanu na ledvinové poruchy a kardiovaskulární příhody nebyly u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin ve všech skupinách v analýze prováděné během studie jednotné. Zejména se projeví jako méně příznivé u žen a jedinců, kteří nebyli bělošské rasy (viz bod 5.1).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hyperkalemie: jako u jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensin-aldosteronový systém, se při léčbě přípravkem Aprovel může objevit hyperkalemie, a to zejména při současné poruše funkce ledvin, zjevné proteinurie způsobené diabetickým ledvinovým onemocněním a/nebo selhání

srdce. U rizikových pacientů se doporučuje pečlivě monitorovat koncentrace draslíku v séru (viz bod 4.5).

Lithium: kombinace lithia a přípravku Aprovel se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie: u pacientů se stenózou aortální chlopně, dvojcípé chlopně anebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií je, stejně jako při použití jiných vazodilatačních látek, nutná zvláštní opatrnost.

Primární aldosteronismus: obecně vzato, pacienti s primárním aldosteronismem nereagují na antihypertenziva působící inhibicí renin-angiotensinového systému. Podávání přípravku Aprovel se proto nedoporučuje.

Všeobecně: u pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s renálním onemocněním včetně stenózy renální arterie), vedle léčby inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo antagonisty angiotensin-II receptoru k akutní hypotenzii, azotemii, oligurii anebo vzácně k akutnímu selhání ledvin (viz bod 4.5). Tak jako po podání jiných antihypertenziv, by mohlo nadměrné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou srdeční chorobou nebo ischemickým cévním onemocněním vyústit v infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Jak bylo pozorováno u inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu, irbesartan a jiní antagonisté angiotensinu jsou zřetelně méně účinní při snižování krevního tlaku u pacientů černé pleti než u ostatní populace patrně z důvodu vyššího výskytu nízkoreninové hypertenze (viz bod 5.1).

Těhotenství: léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Laktosa: tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo glukoso-galaktosové malabsorpce by tento léčivý přípravek neměli užívat.

Pediatrická populace: irbesartan byl studován u dětské populace ve věku 6 až 16 let, avšak současná data nejsou dostačující na to, aby podpořila rozšíření použití u dětí, dokud nebudou k dispozici další data (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Diuretika a jiná antihypertenziva: jiná antihypertenziva mohou zvyšovat hypotenzní účinky irbesartanu; Aprovel však již byl bezpečně podáván spolu s jinými antihypertenzivy, jako např. s beta-blokátory, s dlouhodobě účinnými blokátory kalciových kanálů a s thiazidovými diuretiky. Předchozí léčení vysokými dávkami diuretik může způsobit hypovolemii a riziko hypotenze při zahájení terapie přípravkem Aprovel (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky s aliskirenem nebo inhibitory ACE: Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Doplňkové podávání draslíku a diuretika šetřící draslík: na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků ovlivňujících renin-angiotensinový systém by mohlo současné podávání diuretik šetřících kalium, látek doplňujících přírodou draslíku, solných náhražek obsahujících draslík anebo

jiných léčivých přípravků, které mohou zvýšit hladiny draslíku v séru (např. heparin), vést k vzestupu sérového draslíku, a proto není tato kombinace doporučena (viz bod 4.4).

Lithium: případy reverzibilního zvýšení koncentrací lithia v séru i toxicity lithia byly popsány při současném podávání lithia a inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin. Podobné účinky byly zatím velmi vzácně nahlášeny i u irbesartanu. Proto se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je prokázáno, že je kombinace nezbytná, je doporučeno pečlivě monitorovat hladiny lithia v séru.

Nesteroidní protizánětlivé léky: jsou-li antagonisté angiotensinu II podávány společně s nesteroidními protizánětlivými přípravky (t.j. selektivními COX-2 inhibitory, kyselinou acetylsalicylovou (> 3 g/den) a neselektivními NSAID), antihypertenzní účinek může být oslaben.

Stejně jako u ACE inhibitorů, současné podávání antagonistů angiotensinu II a NSAID, může zvyšovat riziko zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru, zvláště u pacientů s již preexistující renální poruchou. Opatrnost vyžaduje podání kombinace zvláště u starších osob. Pacienti by měli být přiměřeně hydratováni a mělo by se zvážit sledování renálních funkcí při zahájení souběžné léčby i jeho následná periodicita.

Další informace o interakcích irbesartanu: v klinických studiích farmakokinetika irbesartanu není hydrochlorothiazidem ovlivněna. Irbesartan je převážně metabolizován CYP2C9 a v menším rozsahu glukuronidací. Nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce byl-li irbesartan podáván současně s warfarinem, léčivým přípravkem metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorů CYP2C9, jako je rifampicin, na farmakokinetiku irbesartanu nebyly vyhodnoceny. Farmakokinetika digoxinu nebyla současným podáváním irbesartanu změněna.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs), pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě AIIRAs není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí AIIRAs musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči AIIRAs během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Aprovel během kojení, Aprovel se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Není známo, zda se irbesartan nebo jeho metabolity u lidí vylučují do mateřského mléka.

Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u potkanů prokázala sekreci irbesartanu nebo jeho metabolitů do mléka (podrobnější informace viz bod 5.3).

Fertilita

Irbesartan neměl žádný vliv na fertilitu léčených potkanů a jejich potomky až do takových dávek, které vyvolávaly první příznaky parentální toxicity (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Na základě farmakodynamických vlastností látky však není pravděpodobné, že by irbesartan tuto schopnost ovlivnil. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že v průběhu terapie se mohou objevit závratě a únava.

4.8 Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s hypertenzí se celkový výskyt nežádoucích účinků nelišil ve skupině s irbesartanem (56,2%) a ve skupině s placebem (56,5%). Ukončení léčby v důsledku jakéhokoli klinického nebo laboratorního nežádoucího účinku bylo méně časté ve skupině pacientů léčených irbesartanem (3,3%) než u pacientů léčených placebem (4,5%). Výskyt nežádoucích účinků nebyl závislý na dávce (v doporučeném dávkovém rozmezí), na pohlaví, věku, rase nebo na trvání léčby.

U diabetických pacientů s hypertenzí s mikroalbuminurií a normálními renálními funkcemi byly ortostatické závratě a ortostatická hypertenze hlášeny u 0,5% těchto pacientů (tj. méně časté), což bylo častěji než v placebové skupině.

Následující tabulka udává nežádoucí účinky, které byly hlášeny v placebem kontrolovaných klinických studiích, v nichž bylo 1 965 pacientů s hypertenzí léčeno irbesartanem. Výrazy označené hvězdičkou (*) se vztahují k nežádoucím účinkům, které byly navíc hlášeny u > 2% diabetických hypertenzních pacientů, s chronickou renální nedostatečností a se zjevnou proteinurií, a hlášených častěji než u placeba.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Také jsou zde uvedeny nežádoucí účinky dodatečně hlášené z postmarketingového sledování. Tyto nežádoucí účinky vycházejí ze spontánních hlášení:

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému:

Není známo: hypersenzitivní reakce jako je vyrážka, kopřivka, angioedém.

Poruchy metabolismu a výživy:

Není známo: hyperkalemie

Poruchy nervového systému:

Časté: závratě, ortostatické závratě*

Není známo: vertigo, bolesti hlavy

Poruchy ucha a labyrintu:

Není známo: tinitus

Srdeční poruchy:

Méně časté: tachykardie

Cévní poruchy:

Časté: ortostatická hypotenze*

Méně časté: návaly horka

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: kašel

Gastrointestinální poruchy:

Časté: nausea/zvracení

Méně časté: průjem, dyspepsie/pyróza

Není známo: poruchy chuti

Poruchy jater a žlučových cest:

Méně časté: žloutenka

Není známo: hepatitida, abnormální jaterní funkce

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Není známo: leukocytoklastická vaskulitida

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: muskuloskeletální bolest*

Není známo: bolesti kloubů a svalů (v některých případech spojené se zvýšenými hladinami kreatinkinasy v plazmě), svalové křeče

Poruchy ledvin a močových cest:

Není známo: snížená funkce ledvin včetně případů renálního selhání u rizikových pacientů (viz bod 4.4)

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Méně časté: sexuální dysfunkce

Celkové poruchy a lokální reakce v místě aplikace:

Časté: únava

Méně časté: bolest na hrudi

Vyšetření

Velmi časté: Hyperkalemie* se objevila mnohem častěji u diabetických pacientů léčených irbesartanem než u pacientů léčených placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s mikroalbuminurií a normální funkcí ledvin se hyperkalemie ($\geq 5,5$ mE/l) objevila u 29,4% pacientů ve skupině s 300 mg irbesartanu a u 22% pacientů ve skupině s placebem. U diabetických pacientů s hypertenzí, s chronickou renální insuficiencí a zjevnou proteinurií, se objevila hyperkalemie ($\geq 5,5$ mE/l) u 46,3% pacientů ve skupině s irbesartanem a u 26,3% pacientů ve skupině s placebem.

Časté: U subjektů léčených irbesartanem byl často (1,7%) pozorován signifikantní vzestup plazmatické kreatinkinázy. V žádném případě toto zvýšení nebylo spojeno se zjištěnými klinickými muskuloskeletálními příhodami. Pokles hemoglobinu, který nebyl klinicky významný, byl pozorován u 1,7% pacientů s hypertenzí a pokročilým diabetickým ledvinným onemocněním léčených irbesartanem

Pediatrická populace

V randomizované studii s 318 dětmi a mladistvými s hypertenzí ve věku 6 až 16 let se během 3týdenní dvojité slepé fáze vyskytly tyto nežádoucí účinky: bolesti hlavy (7,9%), hypotenze (2,2%), závratě (1,9%) a kašel (0,9%). V 26týdenním otevřeném období této studie nejčastěji zaznamenané

abnormality laboratorních vyšetření byly vzestup kreatininu (6,5%) a zvýšené hodnoty CK u 2% dětských příjemců.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

U dospělých osob, které dostávaly po 8 týdnů irbesartan v dávkách až 900 mg denně, se neobjevily toxické příznaky. Jako nejpravděpodobnější projev předávkování lze očekávat hypotenzi a tachykardii; také by se mohla objevit bradykardie z předávkování. O terapii předávkování přípravkem Aprovel nejsou dostupné specifické informace. Pacienta je třeba pečlivě monitorovat a léčení musí být symptomatické a podpůrné. Navrhovaná opatření jsou vyvolání zvracení a/nebo laváž žaludku. Při léčbě předávkování může být užitečné podání aktivního uhlí. Irbesartan nelze odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu-II, samotní.
ATC kód: C09CA04.

Mechanismus působení: Irbesartan je silný, perorálně účinný, selektivní antagonist receptoru pro angiotensin-II (receptor typu AT₁). Předpokládá se, že blokuje veškeré účinky angiotensinu-II zprostředkované AT₁ receptorem, bez ohledu na zdroj a způsob syntézy angiotensinu-II. Selektivní antagonické ovlivnění angiotensin-II (AT₁) receptorů vede ke zvýšení hladin plazmatického reninu a angiotensinu-II a ke snížení koncentrace aldosteronu v plazmě. Hladiny draslíku v séru nejsou samotným irbesartanem v doporučených dávkách významně ovlivněny. Irbesartan neinhibuje ACE (kininázu-II), enzym vytvářející angiotensin-II a také degradující bradykinin na neaktivní metabolity. Irbesartan, aby byl účinný, nevyžaduje metabolickou aktivaci.

Klinická účinnost:

Hypertenze

Irbesartan snižuje krevní tlak s minimální změnou srdeční frekvence. Pokles krevního tlaku je závislý na velikosti dávky podávané jednou denně s tendencí vytvořit plató při dávkách nad 300 mg. Dávky 150-300 mg jednou denně snižují krevní tlak vleže nebo vsedě prodlouženě (tj. 24 hodiny po podání) průměrně o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) více než placebo. Nejvýraznějšího snížení krevního tlaku je dosaženo do 3-6 hodin po podání a hypotenzní účinek se udržuje nejméně 24 hodiny. Ještě za 24 hodin po podání doporučených dávek dosahoval pokles tlaku krve 60-70% maximálního poklesu diastolického a systolického tlaku. Dávka 150 mg podávaná jednou denně vedla k podobným minimálním a průměrným 24-hodinovým změnám krevního tlaku jako stejná celková dávka rozdělená do dvou jednotlivých denních dávek.

Hypotenzní účinek přípravku Aprovel je patrný v průběhu 1-2 týdnů, maximální efekt se objevuje 4-6 týdnů po zahájení terapie. Antihypertenzní účinek se udržuje v průběhu dlouhodobé léčby. Po ukončení terapie se krevní tlak postupně vrací k původním hodnotám. Reaktivní hypertenze nebyla pozorována.

Hypotenzní účinky irbesartanu a thiazidových diuretik jsou additivní. U pacientů, u nichž irbesartan sám krevní tlak dostatečně nesnižuje, vyvolá přidání malé dávky hydrochlorothiazidu (12,5 mg) jednou denně další snížení krevního tlaku; dosahujícího 7-10/3-6 mmHg (systolický/diastolický) ve srovnání s placebem.

Účinnost přípravku Aprovel není ovlivněna věkem ani pohlavím. Reakce hypertoniků černé pleti na monoterapii irbesartanem je zřetelně slabší, obdobně jako reakce na jiné léčivé přípravky ovlivňující

renin-angiotensinový systém. Jestliže se irbesartan podává společně s malou dávkou hydrochlorothiazidu (např. 12,5 mg denně), reakce hypertoniků černé pleti se blíží reakci pacientů pleti bílé. Irbesartan nemá klinicky významný účinek na hladinu kyseliny močové v séru anebo na vylučování kyseliny močové močí.

Pediatrická populace

Snížení krevního tlaku s cílovými titrovanými dávkami irbesartanu 0,5 mg/kg (nízká), 1,5 mg/kg (střední) a 4,5 mg/kg (vysoká) bylo hodnoceno u 318 dětí a mladistvých ve věku 6 až 16 let s hypertenzí nebo s rizikem (diabetici, hypertenze v rodinné anamnéze) během 3týdenního období. Po třech týdnech průměrné snížení od výchozích hodnot u primární proměnné účinnosti – hodnoty systolického tlaku vsedě (SeSBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu - *trough*) - bylo 11,7 mmHg (nízká dávka), 9,3 mmHg (střední dávka) a 13,2 mmHg (vysoká dávka). Rozdíl mezi těmito dávkami nebyl signifikantní. Korigované průměrné změny hodnoty diastolického krevního tlaku v sedě (SeDBP), měřené v nejnižším bodě účinku (na konci dávkovacího intervalu - *trough*) byly tyto: 3,8 mmHg (nízká dávka), 3,2 mmHg (střední dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). V průběhu dalších dvou týdnů, kdy pacienti byli re-randomizováni buď do skupiny sléčivým přípravkem nebo do skupiny s placebem, u pacientů na placebo došlo ke zvýšení SeSBP o 2,4 mmHg a SeDBP o 2,0 mmHg ve srovnání se změnami +0,1, resp. -0,3 mmHg u pacientů na všech dávkách irbesartanu (viz bod 4.2).

Hypertenze a diabetes typu 2 s renálním onemocněním

Studie "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" ukazuje, že irbesartan zpomaluje progresi renálního onemocnění u pacientů s chronickou renální nedostatečností a manifestní proteinurií. IDNT byla dvojitě slepá, kontrolovaná studie srovnávající morbiditu a mortalitu u nemocných léčených přípravkem Aprovel, amlodipinem a placebem. U 1715 pacientů s hypertenzí a diabetem typu 2, proteinurií ≥ 900 mg/den a s hladinou kreatininu v séru mezi 1,0-3,0 mg/dl byl hodnocen dlouhodobý účinek (průměrně 2,6 roku) přípravku Aprovel na vývoj renálního onemocnění a na mortalitu ze všech příčin. Pacientům byly podávány dávky od 75 mg až po udržovací dávku 300 mg přípravku Aprovel, od 2,5 mg do 10 mg amlodipinu nebo placebo dle snášenlivosti. Pacienti ve všech léčebných skupinách obvykle dostávali 2 až 4 antihypertenzivní látky (např. diuretika, betablokátory, alfablokátory) k dosažení stanoveného cílového krevního tlaku $\leq 135/85$ mm Hg nebo snížení systolického tlaku o 10 mmHg, pokud výchozí tlak byl > 160 mm Hg. Šedesát procent (60%) pacientů ve skupině placebo dosáhlo tohoto cílového krevního tlaku, zatímco v irbesartanové skupině to bylo 76% a ve skupině s amlodipinem 78%. Irbesartan významně snížil relativní riziko dosažení základního kombinovaného cílového parametru, kterým bylo dvojnásobné zvýšení hladiny sérového kreatininu, konečná fáze renálního onemocnění (ESRD) nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Přibližně 33% pacientů ve skupině léčené irbesartanem dosáhlo primárního kombinovaného cílového parametru týkajícího se renálních funkcí ve srovnání s 39% pacientů ve skupině s placebem a se 41% pacientů užívajících amlodipin [20% snížení relativního rizika proti placebo ($p = 0,024$) a 23% snížení relativního rizika ve srovnání s amlodipinem ($p = 0,006$)]. Při analýze jednotlivých komponentů primárního cílového parametru nebyl pozorován žádný vliv na celkovou mortalitu, zatímco byl zjištěn pozitivní trend ve snížení ESRD a významné snížení dvojnásobně zvýšených sérových koncentrací kreatininu.

Byla provedena analýza účinku v podskupinách vytvořených podle pohlaví, rasy, věku, trvání diabetu, vstupního krevního tlaku, hladiny kreatininu v séru a albuminurie. U žen a černochů, kteří reprezentovali 32%, resp. 26% celkové populace ve studii, nebyl prospěch pro ledviny průkazný, ačkoli interval spolehlivosti to nevylučuje. Pro sekundární cílový bod fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod nebyl v rámci celé populace rozdíl mezi dále uvedenými třemi skupinami, ačkoli byl pozorován zvýšený výskyt nefatálního IM u žen a snížený výskyt nefatálního IM u mužů v irbesartanové skupině proti režimu založeném na placebu. Byl pozorován zvýšený výskyt nefatálního IM a CMP u žen v irbesartanovém režimu ve srovnání s režimem založeném na amlodipinu, zatímco hospitalizace kvůli srdečnímu selhání byla snížena v celé sledované populaci. Nicméně, pro tyto nálezy u žen nebylo nalezeno žádné definitivní vysvětlení.

Studie "Účinek irbesartanu na mikroalbuminurii u hypertonických pacientů s diabetem typu 2" (IRMA 2) (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) ukazuje, že 300 mg irbesartanu zpomaluje vznik zjevné proteinurie u pacientů

s mikroalbuminurií. IRMA 2 byla placebem kontrolovaná, dvojitě slepá studie morbiditu na 590 pacientech s diabetem typu 2, mikroalbuminurií (30-300 mg/den) a normální funkcí ledvin (hladina kreatininu v séru $\leq 1,5$ mg/dl u mužů a $< 1,1$ mg/dl u žen). Studie sledovala dlouhodobé účinky (2 roky) přípravku Aprovel na rozvoj klinické (zjevné) proteinurie (rychlost vylučování albuminu močí (UAER) > 300 mg/den a zvýšení v UAER o minimálně 30% ve srovnání s výchozí hodnotou). Stanovený cílový krevní tlak byl $\leq 135/85$ mm Hg. Aby bylo dosaženo cílového krevního tlaku, byla dle potřeby přidána další antihypertenziva (vyjma ACE inhibitorů, antagonistů receptorů pro angiotensin II a dihydropyridinových vápníkových blokátorů). Zatímco podobného krevního tlaku bylo dosaženo ve všech léčených skupinách, méně subjektů ve skupině s 300 mg irbesartanu (5,2%) než s placebem (14,9%) nebo se 150 mg irbesartanu (9,7%) dosáhlo cílového parametru, kterým byla zjevná proteinurie, čímž bylo prokázáno, že podávání vyšších dávek snižuje relativní riziko o 70%, ve srovnání s placebem ($p = 0,0004$). Doprovodně zlepšení rychlosti glomerulární filtrace (GFR) nebylo během prvních tří měsíců léčby pozorováno. Zpomalení progresu onemocnění ke klinické proteinurii bylo evidentní již za tři měsíce a pokračovalo celé 2 roky. Regrese k normoalbuminurii (< 30 mg/den) byla častější ve skupině s 300 mg přípravku Aprovel (34%) než ve skupině s placebem (21%).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se irbesartan dobře absorbuje: při sledování absolutní biologické dostupnosti byly zjištěny hodnoty přibližně 60-80%. Současný příjem potravy biologickou dostupnost irbesartanu významně neovlivňuje. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 96%, vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná. Distribuční objem je 53-93 litry. Po perorálním nebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu se 80-85% radioaktivity v cirkulující plazmě dá přisoudit nezměněnému irbesartanu. Irbesartan se metabolizuje v játrech konjugací na glukuronid a oxidací. Hlavní metabolit v krevním oběhu je glukuronid irbesartanu (přibližně 6%). Studie *in vitro* ukazují, že irbesartan se primárně oxiduje cytochromem P450, a to enzymem CYP2C9; izoenzym CYP3A4 má zanedbatelný význam.

Irbesartan má lineární farmakokinetiku závislou na dávce, a to v dávkovém rozmezí od 10 do 600 mg. Ukázalo se, že po dávkách vyšších než 600 mg (dvojnásobku nejvyšší doporučené dávky) je zvýšení absorpce po perorálním podání již menší, než by bylo úměrné dávce; mechanismus tohoto jevu není znám. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo za 1,5-2 hodiny po perorálním podání. Celková clearance a renální clearance jsou 157-176 resp. 3-3,5 ml/min. Terminální eliminační poločas

irbesartanu je 11-15 hodin. Rovnovážných koncentrací v plazmě je dosaženo do 3 dnů po zahájení terapie při dávkování jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně lze zjistit omezenou kumulaci irbesartanu v plazmě (< 20%). Ve studii byly zjištěny o něco vyšší plazmatické koncentrace irbesartanu u hypertoniček než u hypertoniků. Rozdíly v poločase nebo kumulaci irbesartanu však nalezeny nebyly. Dávkování pro ženy není třeba upravovat. Hodnoty AUC a C_{max} irbesartanu byly také o něco vyšší u starších osob (≥ 65 let) než u osob mladších (18-40 let). Terminální eliminační poločas se však významně nelišil. U starších pacientů není třeba dávkování upravovat.

Irbesartan a jeho metabolity se eliminují jednak žlučí, jednak ledvinami. Po perorálním anebo intravenózním podání ^{14}C irbesartanu lze asi 20% radioaktivity nalézt v moči, zbytek ve stolici. Méně než 2% dávky se vyloučí močí jako nezměněný irbesartan.

Pediatrická populace

Farmakokinetika irbesartanu byla hodnocena u 23 dětí s hypertenzí po podání jedné a opakovaných denních dávek irbesartanu (2 mg/kg) až do maximální denní dávky 150 mg po dobu 4 týdnů. U 21 z těchto 23 dětí bylo možno srovnat farmakokinetiku s dospělými (dvanáct dětí bylo starších než 12 let, devět dětí mělo mezi 6 až 12 lety). Výsledky ukázaly, že hodnoty C_{max} , AUC a clearance byly srovnatelné s výsledky pozorovanými u dospělých pacientů, kteří dostávali 150 mg irbesartanu denně. Po opakovaném dávkování jednou denně byla pozorována omezená akumulace irbesartanu v plazmě (18%).

Porucha funkce ledvin: u pacientů s poruchou funkce ledvin anebo u hemodialyzovaných pacientů nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny. Irbesartan se hemodialýzou neodstraní.

Porucha funkce jater: u pacientů s mírnou až středně těžkou jaterní cirhózou nejsou farmakokinetické parametry irbesartanu významně změněny.

U pacientů s těžkou poruchou jater se studie neprováděly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly nalezeny známky abnormálního systémového toxického ovlivnění anebo toxického ovlivnění cílových orgánů při použití klinicky relevantních dávek. V neklinických studiích bezpečnosti vyvolaly vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg denně u potkanů a ≥ 100 mg/kg denně u makaků) snížení erytrocytárních parametrů (počtu erytrocytů, množství hemoglobinu, hematokritu). Velmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg denně) vyvolaly degenerativní změny v ledvinách (např. intersticiální nefritidu, distenzi tubulů, bazofilii tubulů, zvýšení koncentrace močovininy a kreatininu v plazmě) u potkanů a makaků; tyto změny byly zhodnoceny jako sekundární projevy hypotenzních účinků léčivého přípravku, které vedly ke snížení renální perfuze. Irbesartan dále vyvolal hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk (u potkanů v dávkách ≥ 90 mg/kg denně, u makaků v dávkách ≥ 10 mg/kg denně). Všechny tyto změny se považují za vyvolané farmakologickým působením irbesartanu. Nezdá se, že by pro terapeutické dávkování irbesartanu u lidí byla hyperplazie/hypertrofie renálních juxtaglomerulárních buněk jakkoliv relevantní.

Nebyla prokázána mutagenita, klastogenita nebo kancerogenita.

Fertilita a reprodukční chování nebyly ve studiích se samci a samicemi potkanů ovlivněny ani po perorálních dávkách irbesartanu vyvolávajících parentální toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/den), včetně úmrtí při nejvyšší dávce. Nebyly pozorovány žádné významné účinky na počet žlutých tělísek, usazení oplodněných vajíček nebo živé plody. Irbesartan neovlivňoval přežití, vývoj ani reprodukci potomků. Studie na pokusných zvířatech ukázaly, že radioaktivně značený irbesartan je detekován v plodech potkanů a králíků. Irbesartan je vylučován do mateřského mléka kojících samic potkanů.

Studie s irbesartanem na pokusných zvířatech ukázaly přechodné toxické účinky (zvětšení kavity ledvinných pánviček, hydroureter nebo podkožní edémy) u potkaních plodů, které se po porodu upravily. U králíků byly zjištěny aborty anebo časná resorpce po dávkách vyvolávajících zřetelnou maternální toxicitu, včetně úmrtí. Teratogenní účinky u potkanů nebo u králíků zjištěny nebyly.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulosa

Sodná sůl kroskaramelosy

Hypromelosa

Srážený oxid křemičitý

Magnesium-stearát.

Potahová vrstva:

Monohydrát laktosy

Hypromelosa

Oxid titaničitý

Makrogol 3000

Karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující 14 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiovém blistru.

Krabičky obsahující 28 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 30 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 84 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 90 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 98 potahovaných tablet v PVC/PVDC/Aluminiových blistrech.

Krabičky obsahující 56 x 1 potahovanou tabletu v PVC/PVDC/Aluminiových perforovaných blistrech pro jednotlivé dávky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. srpna 1997
Datum posledního prodloužení: 27. srpna 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

Chinoïn Private Co. Ltd.
Lévai u.5.
2112 Veresegyhaz
Mad'arsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ OBAL**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aprovel 75 mg tablety
irbesartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tableta obsahuje irbesartanum 75 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Aprovel 75 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aprovel 75 mg tablety
irbesartanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

14 - 28 - 56 - 98 tablet:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

56 x 1 tableta:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ OBAL**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aprovel 150 mg tablety
irbesartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tableta obsahuje irbesartanum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Aprovel 150 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aprovel 150 mg tablety
irbesartanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

14 - 28 - 56 - 98 tablet:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

56 x 1 tableta:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ OBAL**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aprovel 300 mg tablety
irbesartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 tableta obsahuje irbesartanum 300 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
56 tablet
56 x 1 tableta
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Aprovel 300 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aprovel 300 mg tablety
irbesartanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

14 - 28 - 56 - 98 tablet:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

56 x 1 tableta:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ OBAL**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aprovel 75 mg potahované tablety
Irbesartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje irbesartanum 75 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Aprovel 75 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aprovel 75 mg tablety
irbesartanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablet:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

30 - 56 x 1 - 90 tableta:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ OBAL**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aprovel 150 mg potahované tablety
Irbesartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje irbesartanum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Aprovel 150 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aprovel 150 mg tablety
irbesartanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablet:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

30 - 56 x 1 - 90 tableta:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ OBAL**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aprovel 300 mg potahované tablety
Irbesartanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje irbesartanum 300 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: obsahuje také monohydrát laktosy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Aprovel 300 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aprovel 300 mg tablety
irbesartanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Clir SNC

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablet:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

30 - 56 x 1 - 90 tableta:

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele
Aprovel 75 mg tablety
irbesartanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Aprovel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Aprovel užívat
3. Jak se Aprovel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Aprovel uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Aprovel a k čemu se používá

Aprovel patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolá zúžení cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Aprovel zabraňuje vazbě angiotensinu-II na tyto receptory, tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak sníží. Aprovel zpomaluje snížení funkce ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2.

Aprovel se užívá u dospělých pacientů

- k léčbě vysokého krevního tlaku (*esenciální hypertenze*)
- k ochraně ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem, s cukrovkou (diabetem) typu 2 a s laboratorními známkami zhoršené funkce ledvin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Aprovel užívat

Neužívejte přípravek Aprovel

- jestliže jste **alergický(á)** na irbesartan nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste **po 3. měsíci těhotenství** (vyvarujte se raději také užívání přípravku Aprovel v časném těhotenství – viz bod Těhotenství)
- **jestliže trpíte cukrovkou nebo poruchou funkce ledvin** a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře před užitím přípravku Aprovel, **pokud se Vás týká některé z následujících upozornění:**

- trpíte-li **nadměrným zvracením nebo průjmy**
- máte-li **problémy s ledvinami**
- máte-li **problémy se srdcem**
- užíváte-li přípravek Aprovel pro **diabetické ledvinové onemocnění**. V tomto případě Váš lékař může provádět pravidelné krevní testy, zejména kvůli měření hladiny draslíku v krvi v případě špatné funkce ledvin
- **máte-li podstoupit jakoukoli operaci nebo máte-li dostat anestetika**

- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
 - aliskiren.

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: „Neužívejte přípravek Aprovel“.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Aprovel se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste po 3. měsíci těhotenství, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte (viz bod Těhotenství).

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá dětem ani dospívajícím podávat, protože bezpečnost a účinnost nebyla ještě stanovena.

Další léčivé přípravky a Aprovel

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek Aprovel“ a „Upozornění a opatření“).

Bude u Vás potřeba zkontrolovat krevní testy, užíváte-li:

- draslíkové doplňky
- náhražky soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky (jako jsou určitá diuretika)
- léky obsahující lithium.

Účinek irbesartanu může být snížen, jestliže užíváte určité léky proti bolestem, zvané nesteroidní protizánětlivé léky.

Aprovel s jídlem a pitím

Aprovel může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí, abyste přestala užívat Aprovel dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Aprovel. Podávání přípravku Aprovel se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojit. Aprovel se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Není pravděpodobné, že by Aprovel ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud tyto projevy pociťujete, promluvte si se svým lékařem dříve, než budete řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Aprovel obsahuje laktosu. Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (např. laktosu), obraťte se na svého lékaře předtím, než začnete tento lék užívat.

3. Jak se Aprovel užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Způsob podání

Aprovel je určen **k perorálnímu podání**. Polykejte tablety s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Aprovel můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Měl(a) byste se snažit užívat svoji denní dávku každý den vždy ve stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku Aprovel pokračoval(a), dokud Váš lékař neurčí jinak.

- **Pacienti s vysokým krevním tlakem**
Obvyklá dávka přípravku je 150 mg jednou denně (dvě tablety denně). V závislosti na reakci krevního tlaku může být dávka později zvýšena na 300 mg (čtyři tablety denně).
- **Pacienti s vysokým krevním tlakem a s cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin**
U pacientů s vysokým tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 je k léčbě souvisejícího onemocnění ledvin doporučeno užívat 300 mg (čtyři tablety denně) jednou denně.

Lékař může doporučit nižší dávku, zvláště při zahájení léčby u pacientů, kteří se podrobují **hemodialýze** nebo u pacientů **starších než 75 let**.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku by mělo být dosaženo 4-6 týdnů od zahájení léčby.

Použití u dětí a dospívajících

Aprovel by neměl být podáván dětem do 18 let. Požije-li několik tablet dítě, kontaktujte ihned svého lékaře.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Aprovel, než jste měl(a)

Pokud jste náhodně užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Aprovel

Vynecháte-li náhodou dávku, vezměte si další dávku jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé tyto nežádoucí účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařskou péči.

Stejně jako u podobných léků, byly u pacientů užívajících irbesartan zaznamenány vzácné případy alergických kožních reakcí (vyrážka, kopřivka) a lokalizované otoky obličeje, rtů a/nebo jazyka. Máte-li podezření, že u Vás dochází k rozvoji takové reakce nebo začnete-li být dušný(á), **přestaňte přípravek Aprovel užívat a ihned vyhledejte lékařskou pomoc**.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následujících kritérií:

Velmi časté: mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 pacientů
Méně časté: mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů

Nežádoucí účinky hlášené v průběhu klinických studií u pacientů léčených přípravkem Aprovel byly:

- Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů): jestliže trpíte na vysoký krevní tlak a máte cukrovku (diabetes) typu 2 s onemocněním ledvin, krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny draslíku.
- Časté (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů): závratě, pocit na zvracení/zvracení, únava a krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který je ukazatelem svalové a srdeční funkce (enzym kreatinkináza). U pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin byly také hlášeny závratě při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, nízký krevní tlak při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, bolesti kloubů a svalů a snížené hladiny proteinu v červených krvinkách (hemoglobinu).
- Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů): zvýšení tepové frekvence, návaly horka/zrudnutí, kašel, průjem, poruchy trávení/pálení žáhy, sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností), bolest na prsou.

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny po uvedení přípravku Aprovel na trh. Nežádoucí účinky, u nichž četnost výskytu není známa, jsou: pocit točení hlavy, bolesti hlavy, poruchy chuti, zvonění v uších, svalové křeče, bolesti kloubů a svalů, snížení počtu krevních destiček, abnormální jaterní funkce, zvýšení hladiny draslíku v krvi, zhoršení funkce ledvin a zánět drobných cév postihující převážně kůži (stav známý jako leukocytoklastická vaskulitida). Byly také hlášeny méně časté případy žloutenky (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Aprovel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Aprovel obsahuje

- Léčivou látkou je irbesartanum. Jedna tableta přípravku Aprovel 75 mg obsahuje irbesartanum 75 mg.
- Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, koloidní hydratovaný oxid křemičitý, předbobtnalý kukuřičný škrob, poloxamer 188.

Jak přípravek Aprovel vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku Aprovel 75 mg jsou bílé až téměř bílé, bikonvexní, oválné, na jedné straně se znakem srdce a na druhé straně s vyraženým číslem 2771.

Tablety přípravku Aprovel 75 mg jsou dodávány v blistrech, balení se 14, 28, 56 nebo 98 tabletami. K dispozici jsou také jednodávková blistrová balení obsahující 56 x 1 tabletu určená k dodání nemocnicím.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

Výrobce:

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

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

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

Příbalová informace: informace pro uživatele
Aprovel 150 mg tablety
irbesartanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Aprovel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Aprovel užívat
3. Jak se Aprovel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Aprovel uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Aprovel a k čemu se používá

Aprovel patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolá zúžení cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Aprovel zabraňuje vazbě angiotensinu-II na tyto receptory, tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak sníží. Aprovel zpomaluje snížení funkce ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2.

Aprovel se užívá u dospělých pacientů

- k léčbě vysokého krevního tlaku (*esenciální hypertenze*)
- k ochraně ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem, s cukrovkou (diabetem) typu 2 a s laboratorními známkami zhoršené funkce ledvin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Aprovel užívat

Neužívejte přípravek Aprovel

- jestliže jste **alergický(á)** na irbesartan nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste **po 3. měsíci těhotenství** (vyvarujte se raději také užívání přípravku Aprovel v časném těhotenství – viz bod Těhotenství)
- **jestliže trpíte cukrovkou nebo poruchou funkce ledvin** a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře před užitím přípravku Aprovel, **pokud se Vás týká některé z následujících upozornění:**

- trpíte-li **nadměrným zvracením nebo průjmami**
- máte-li **problémy s ledvinami**
- máte-li **problémy se srdcem**
- užíváte-li přípravek Aprovel pro **diabetické ledvinové onemocnění**. V tomto případě Váš lékař může provádět pravidelné krevní testy, zejména kvůli měření hladiny draslíku v krvi v případě špatné funkce ledvin
- **máte-li podstoupit jakoukoli operaci nebo máte-li dostat anestetika**

- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
 - aliskiren.

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: „Neužívejte přípravek Aprovel“.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Aprovel se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste po 3. měsíci těhotenství, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte (viz bod Těhotenství).

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá dětem ani dospívajícím podávat, protože bezpečnost a účinnost nebyla ještě stanovena.

Další léčivé přípravky a Aprovel

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek Aprovel“ a „Upozornění a opatření“).

Bude u Vás potřeba zkontrolovat krevní testy, užíváte-li:

- draslíkové doplňky
- náhražky soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky (jako jsou určitá diuretika)
- léky obsahující lithium.

Účinek irbesartanu může být snížen, jestliže užíváte určité léky proti bolestem, zvané nesteroidní protizánětlivé léky.

Aprovel s jídlem a pitím

Aprovel může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí, abyste přestala užívat Aprovel dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Aprovel. Podávání přípravku Aprovel se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojit. Aprovel se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Není pravděpodobné, že by Aprovel ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud tyto projevy pociťujete, promluvte si se svým lékařem dříve, než budete řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Aprovel obsahuje laktosu. Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (např. laktosu), obraťte se na svého lékaře předtím, než začnete tento lék užívat.

3. Jak se Aprovel užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Způsob podání

Aprovel je určen **k perorálnímu podání**. Polykejte tablety s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Aprovel můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Měl(a) byste se snažit užívat svoji denní dávku každý den vždy ve stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku Aprovel pokračoval(a), dokud Váš lékař neurčí jinak.

- **Pacienti s vysokým krevním tlakem**
Obvyklá dávka přípravku je 150 mg jednou denně. V závislosti na reakci krevního tlaku může být dávka později zvýšena na 300 mg (dvě tablety denně).
- **Pacienti s vysokým krevním tlakem a s cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin**
U pacientů s vysokým tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 je k léčbě souvisejícího onemocnění ledvin doporučeno užívat 300 mg (dvě tablety denně) jednou denně.

Lékař může doporučit nižší dávku, zvláště při zahájení léčby u pacientů, kteří se podrobují **hemodialýze** nebo u pacientů **starších než 75 let**.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku by mělo být dosaženo 4-6 týdnů od zahájení léčby.

Použití u dětí a dospívajících

Aprovel by neměl být podáván dětem do 18 let. Požije-li několik tablet dítě, kontaktujte ihned svého lékaře.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Aprovel, než jste měl(a)

Pokud jste náhodně užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Aprovel

Vynecháte-li náhodou dávku, vezměte si další dávku jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé tyto nežádoucí účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařskou péči.

Stejně jako u podobných léků, byly u pacientů užívajících irbesartan zaznamenány vzácné případy alergických kožních reakcí (vyrážka, kopřivka) a lokalizované otoky obličeje, rtů a/nebo jazyka. Máte-li podezření, že u Vás dochází k rozvoji takové reakce nebo začnete-li být dušný(á), **přestaňte přípravek Aprovel užívat a ihned vyhledejte lékařskou pomoc**.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následujících kritérií:

Velmi časté: mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 pacientů

Méně časté: mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů

Nežádoucí účinky hlášené v průběhu klinických studií u pacientů léčených přípravkem Aprovel byly:

- Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů): jestliže trpíte na vysoký krevní tlak a máte cukrovku (diabetes) typu 2 s onemocněním ledvin, krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny draslíku.
- Časté (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů): závratě, pocit na zvracení/zvracení, únava a krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který je ukazatelem svalové a srdeční funkce (enzym kreatinkináza). U pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin byly také hlášeny závratě při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, nízký krevní tlak při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, bolesti kloubů a svalů a snížené hladiny proteinu v červených krvinkách (hemoglobinu).
- Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů): zvýšení tepové frekvence, návaly horka/zrudnutí, kašel, průjem, poruchy trávení/pálení žáhy, sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností), bolest na prsou.

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny po uvedení přípravku Aprovel na trh. Nežádoucí účinky, u nichž četnost výskytu není známa, jsou: pocit točení hlavy, bolesti hlavy, poruchy chuti, zvonění v uších, svalové křeče, bolesti kloubů a svalů, snížení počtu krevních destiček, abnormální jaterní funkce, zvýšení hladiny draslíku v krvi, zhoršení funkce ledvin a zánět drobných cév postihující převážně kůži (stav známý jako leukocytoklastická vaskulitida). Byly také hlášeny méně časté případy žloutenky (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Aprovel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Aprovel obsahuje

- Léčivou látkou je irbesartanum. Jedna tableta přípravku Aprovel 150 mg obsahuje irbesartanum 150 mg.
- Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, koloidní hydratovaný oxid křemičitý, předbobtnalý kukuřičný škrob, poloxamer 188.

Jak přípravek Aprovel vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku Aprovel 150 mg jsou bílé až téměř bílé, bikonvexní, oválné, na jedné straně se znakem srdce a na druhé straně s vyraženým číslem 2772.

Tablety přípravku Aprovel 150 mg jsou dodávány v blistrech, balení se 14, 28, 56 nebo 98 tabletami. K dispozici jsou také jednodávková blistrová balení obsahující 56 x 1 tabletu určená k dodání nemocnicím.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

Výrobce:

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

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

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

Příbalová informace: informace pro uživatele
Aprovel 300 mg tablety
irbesartanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Aprovel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Aprovel užívat
3. Jak se Aprovel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Aprovel uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Aprovel a k čemu se používá

Aprovel patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolá zúžení cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Aprovel zabraňuje vazbě angiotensinu-II na tyto receptory, tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak sníží. Aprovel zpomaluje snížení funkce ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2.

Aprovel se užívá u dospělých pacientů

- k léčbě vysokého krevního tlaku (*esenciální hypertenze*)
- k ochraně ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem, s cukrovkou (diabetem) typu 2 a s laboratorními známkami zhoršené funkce ledvin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Aprovel užívat

Neužívejte přípravek Aprovel

- jestliže jste **alergický(á)** na irbesartan nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste **po 3. měsíci těhotenství** (vyvarujte se raději také užívání přípravku Aprovel v časném těhotenství – viz bod Těhotenství)
- **jestliže trpíte cukrovkou nebo poruchou funkce ledvin** a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře před užitím přípravku Aprovel, **pokud se Vás týká některé z následujících upozornění:**

- trpíte-li **nadměrným zvracením nebo průjmy**
- máte-li **problémy s ledvinami**
- máte-li **problémy se srdcem**
- užíváte-li přípravek Aprovel pro **diabetické ledvinové onemocnění**. V tomto případě Váš lékař může provádět pravidelné krevní testy, zejména kvůli měření hladiny draslíku v krvi v případě špatné funkce ledvin
- **máte-li podstoupit jakoukoli operaci nebo máte-li dostat anestetika**

- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
 - aliskiren.

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: „Neužívejte přípravek Aprovel“.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Aprovel se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste po 3. měsíci těhotenství, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte (viz bod Těhotenství).

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá dětem ani dospívajícím podávat, protože bezpečnost a účinnost nebyla ještě stanovena.

Další léčivé přípravky a Aprovel

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek Aprovel“ a „Upozornění a opatření“).

Bude u Vás potřeba zkontrolovat krevní testy, užíváte-li:

- draslíkové doplňky
- náhražky soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky (jako jsou určitá diuretika)
- léky obsahující lithium.

Účinek irbesartanu může být snížen, jestliže užíváte určité léky proti bolestem, zvané nesteroidní protizánětlivé léky.

Aprovel s jídlem a pitím

Aprovel může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí, abyste přestala užívat Aprovel dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Aprovel. Podávání přípravku Aprovel se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojít. Aprovel se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojít, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Není pravděpodobné, že by Aprovel ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud tyto projevy pociťujete, promluvte si se svým lékařem dříve, než budete řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Aprovel obsahuje laktosu. Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (např. laktosu), obraťte se na svého lékaře předtím, než začnete tento lék užívat.

3. Jak se Aprovel užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Způsob podání

Aprovel je určen **k perorálnímu podání**. Polykejte tablety s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Aprovel můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Měl(a) byste se snažit užívat svoji denní dávku každý den vždy ve stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku Aprovel pokračoval(a), dokud Váš lékař neurčí jinak.

- **Pacienti s vysokým krevním tlakem**
Obvyklá dávka přípravku je 150 mg jednou denně. V závislosti na reakci krevního tlaku může být dávka později zvýšena na 300 mg.
- **Pacienti s vysokým krevním tlakem a s cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin**
U pacientů s vysokým tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 je k léčbě souvisejícího onemocnění ledvin doporučeno užívat 300 mg jednou denně.

Lékař může doporučit nižší dávku, zvláště při zahájení léčby u pacientů, kteří se podrobují **hemodialýze** nebo u pacientů **starších než 75 let**.

Použití u dětí a dospívajících

Aprovel by neměl být podáván dětem do 18 let. Požije-li několik tablet dítě, kontaktujte ihned svého lékaře.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Aprovel, než jste měl(a)

Pokud jste náhodně užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Aprovel

Vynecháte-li náhodou dávku, vezměte si další dávku jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé tyto nežádoucí účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařskou péči.

Stejně jako u podobných léků, byly u pacientů užívajících irbesartan zaznamenány vzácné případy alergických kožních reakcí (vyrážka, kopřivka) a lokalizované otoky obličeje, rtů a/nebo jazyka. Máte-li podezření, že u Vás dochází k rozvoji takové reakce nebo začnete-li být dušný(á), **přestaňte přípravek Aprovel užívat a ihned vyhledejte lékařskou pomoc**.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následujících kritérií:

Velmi časté: mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 pacientů

Méně časté: mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů

Nežádoucí účinky hlášené v průběhu klinických studií u pacientů léčených přípravkem Aprovel byly:

- Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů): jestliže trpíte na vysoký krevní tlak a máte cukrovku (diabetes) typu 2 s onemocněním ledvin, krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny draslíku.
- Časté (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů): závratě, pocit na zvracení/zvracení, únava a krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který je ukazatelem svalové a srdeční funkce (enzym kreatinkináza). U pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin byly také hlášeny závratě při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, nízký krevní tlak při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, bolesti kloubů a svalů a snížené hladiny proteinu v červených krvinkách (hemoglobinu).
- Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů): zvýšení tepové frekvence, návaly horka/zrudnutí, kašel, průjem, poruchy trávení/pálení žáhy, sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností), bolest na prsou.

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny po uvedení přípravku Aprovel na trh. Nežádoucí účinky, u nichž četnost výskytu není známa, jsou: pocit točení hlavy, bolesti hlavy, poruchy chuti, zvonění v uších, svalové křeče, bolesti kloubů a svalů, snížení počtu krevních destiček, abnormální jaterní funkce, zvýšení hladiny draslíku v krvi, zhoršení funkce ledvin a zánět drobných cév postihující převážně kůži (stav známý jako leukocytoklastická vaskulitida). Byly také hlášeny méně časté případy žloutenky (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Aprovel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Aprovel obsahuje

- Léčivou látkou je irbesartanum. Jedna tableta přípravku Aprovel 300 mg obsahuje irbesartanum 300 mg.
- Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, koloidní hydratovaný oxid křemičitý, předbobtnalý kukuřičný škrob, poloxamer 188.

Jak přípravek Aprovel vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku Aprovel 300 mg jsou bílé až téměř bílé, bikonvexní, oválné, na jedné straně se znakem srdce a na druhé straně s vyraženým číslem 2773.

Tablety přípravku Aprovel 300 mg jsou dodávány v blistrech, balení se 14, 28, 56 nebo 98 tabletami. K dispozici jsou také jednodávková blistrová balení obsahující 56 x 1 tabletu určená k dodání nemocnicím.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

Výrobce

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

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

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

Příbalová informace: informace pro uživatele
Aprovel 75 mg potahované tablety
irbesartanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Aprovel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Aprovel užívat
3. Jak se Aprovel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Aprovel uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Aprovel a k čemu se používá

Aprovel patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolá zúžení cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Aprovel zabraňuje vazbě angiotensinu-II na tyto receptory, tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak sníží. Aprovel zpomaluje snížení funkce ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2.

Aprovel se užívá u dospělých pacientů

- k léčbě vysokého krevního tlaku (*esenciální hypertenze*)
- k ochraně ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem, s cukrovkou (diabetem) typu 2 a s laboratorními známkami zhoršené funkce ledvin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Aprovel užívat

Neužívejte přípravek Aprovel

- jestliže jste **alergický(á)** na irbesartan nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste **po 3. měsíci těhotenství** (vyvarujte se raději také užívání přípravku Aprovel v časném těhotenství – viz bod Těhotenství)
- **jestliže trpíte cukrovkou nebo poruchou funkce ledvin** a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře před užitím přípravku Aprovel, **pokud se Vás týká některé z následujících upozornění:**

- trpíte-li **nadměrným zvracením nebo průjmy**
- máte-li **problémy s ledvinami**
- máte-li **problémy se srdcem**
- užíváte-li přípravek Aprovel pro **diabetické ledvinové onemocnění**. V tomto případě Váš lékař může provádět pravidelné krevní testy, zejména kvůli měření hladiny draslíku v krvi v případě špatné funkce ledvin
- **máte-li podstoupit jakoukoli operaci nebo máte-li dostat anestetika**

- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
 - aliskiren.

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: „Neužívejte přípravek Aprovel“.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Aprovel se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste po 3. měsíci těhotenství, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte (viz bod Těhotenství).

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá dětem ani dospívajícím podávat, protože bezpečnost a účinnost nebyla ještě stanovena.

Další léčivé přípravky a Aprovel

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek Aprovel“ a „Upozornění a opatření“).

Bude u Vás potřeba zkontrolovat krevní testy, užíváte-li:

- draslíkové doplňky
- náhražky soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky (jako jsou určitá diuretika)
- léky obsahující lithium.

Účinek irbesartanu může být snížen, jestliže užíváte určité léky proti bolestem, zvané nesteroidní protizánětlivé léky.

Aprovel s jídlem a pitím

Aprovel může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí, abyste přestala užívat Aprovel dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Aprovel. Podávání přípravku Aprovel se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojit. Aprovel se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Není pravděpodobné, že by Aprovel ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud tyto projevy pociťujete, promluvte si se svým lékařem dříve, než budete řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Aprovel obsahuje laktosu. Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (např. laktosu), obraťte se na svého lékaře předtím, než začnete tento lék užívat.

3. Jak se Aprovel užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Způsob podání

Aprovel je určen **k perorálnímu podání**. Polykejte tablety s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Aprovel můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Měl(a) byste se snažit užívat svoji denní dávku každý den vždy ve stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku Aprovel pokračoval(a), dokud Váš lékař neurčí jinak.

- **Pacienti s vysokým krevním tlakem**
Obvyklá dávka přípravku je 150 mg jednou denně (dvě tablety denně). V závislosti na reakci krevního tlaku může být dávka později zvýšena na 300 mg (čtyři tablety denně).
- **Pacienti s vysokým krevním tlakem a s cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin**
U pacientů s vysokým tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 je k léčbě souvisejícího onemocnění ledvin doporučeno užívat 300 mg (čtyři tablety denně) jednou denně.

Lékař může doporučit nižší dávku, zvláště při zahájení léčby u pacientů, kteří se podrobují **hemodialýze** nebo u pacientů **starších než 75 let**.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku by mělo být dosaženo 4-6 týdnů od zahájení léčby.

Použití u dětí a dospívajících

Aprovel by neměl být podáván dětem do 18 let. Požije-li několik tablet dítě, kontaktujte ihned svého lékaře.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Aprovel, než jste měl(a)

Pokud jste náhodně užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Aprovel

Vynecháte-li náhodou dávku, vezměte si další dávku jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé tyto nežádoucí účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařskou péči.

Stejně jako u podobných léků, byly u pacientů užívajících irbesartan zaznamenány vzácné případy alergických kožních reakcí (vyrážka, kopřivka) a lokalizované otoky obličeje, rtů a/nebo jazyka. Máte-li podezření, že u Vás dochází k rozvoji takové reakce nebo začnete-li být dušný(á), **přestaňte přípravek Aprovel užívat a ihned vyhledejte lékařskou pomoc**.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následujících kritérií:

Velmi časté: mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 pacientů
Méně časté: mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů

Nežádoucí účinky hlášené v průběhu klinických studií u pacientů léčených přípravkem Aprovel byly:

- Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů): jestliže trpíte na vysoký krevní tlak a máte cukrovku (diabetes) typu 2 s onemocněním ledvin, krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny draslíku.
- Časté (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů): závratě, pocit na zvracení/zvracení, únava a krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který je ukazatelem svalové a srdeční funkce (enzym kreatinkináza). U pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin byly také hlášeny závratě při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, nízký krevní tlak při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, bolesti kloubů a svalů a snížené hladiny proteinu v červených krvinkách (hemoglobinu).
- Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů): zvýšení tepové frekvence, návaly horka/zrudnutí, kašel, průjem, poruchy trávení/pálení žáhy, sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností), bolest na prsou.

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny od uvedení přípravku Aprovel na trh. Nežádoucí účinky, u nichž četnost výskytu není známa, jsou: pocit točení hlavy, bolesti hlavy, poruchy chuti, zvonění v uších, svalové křeče, bolesti kloubů a svalů, snížení počtu krevních destiček, abnormální jaterní funkce, zvýšení hladiny draslíku v krvi, zhoršení funkce ledvin a zánět drobných cév postihující převážně kůži (stav známý jako leukocytoklastická vaskulitida). Byly také hlášeny méně časté případy žloutenky (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Aprovel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Aprovel obsahuje

- Léčivou látkou je irbesartanum. Jedna tableta přípravku Aprovel 75 mg obsahuje irbesartanum 75 mg.
- Další složky jsou monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, hypromelosa, srážený oxid křemičitý, magnesium-stearát, oxid titaničitý, makrogol 3000, karnaubský vosk.

Jak přípravek Aprovel vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Aprovel 75 mg jsou bílé až téměř bílé, bikonvexní, oválné, na jedné straně se znakem srdce a na druhé straně s vyraženým číslem 2871.

Potahované tablety přípravku Aprovel 75 mg jsou dodávány v blistrech, balení se 14, 28, 30, 56, 84, 90 nebo 98 potahovanými tabletami. K dispozici jsou také jednodávková blistrová balení obsahující 56 x 1 potahovanou tabletu určená k dodání nemocnicím.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

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

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

Příbalová informace: informace pro uživatele
Aprovel 150 mg potahované tablety
irbesartanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Aprovel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Aprovel užívat
3. Jak se Aprovel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Aprovel uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Aprovel a k čemu se používá

Aprovel patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolá zúžení cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Aprovel zabraňuje vazbě angiotensinu-II na tyto receptory, tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak sníží. Aprovel zpomaluje snížení funkce ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2.

Aprovel se užívá u dospělých pacientů

- k léčbě vysokého krevního tlaku (*esenciální hypertenze*)
- k ochraně ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem, s cukrovkou (diabetem) typu 2 a s laboratorními známkami zhoršené funkce ledvin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Aprovel užívat

Neužívejte přípravek Aprovel

- jestliže jste **alergický(á)** na irbesartan nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste **po 3. měsíci těhotenství** (vyvarujte se raději také užívání přípravku Aprovel v časném těhotenství – viz bod Těhotenství)
- **jestliže trpíte cukrovkou nebo poruchou funkce ledvin** a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře před užitím přípravku Aprovel, **pokud se Vás týká některé z následujících upozornění:**

- trpíte-li **nadměrným zvracením nebo průjmy**
- máte-li **problémy s ledvinami**
- máte-li **problémy se srdcem**
- užíváte-li přípravek Aprovel pro **diabetické ledvinové onemocnění**. V tomto případě Váš lékař může provádět pravidelné krevní testy, zejména kvůli měření hladiny draslíku v krvi v případě špatné funkce ledvin
- **máte-li podstoupit jakoukoli operaci nebo máte-li dostat anestetika**

- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
 - aliskiren.

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: „Neužívejte přípravek Aprovel“.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Aprovel se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste po 3. měsíci těhotenství, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte (viz bod Těhotenství).

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá dětem ani dospívajícím podávat, protože bezpečnost a účinnost nebyla ještě stanovena.

Další léčivé přípravky a Aprovel

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek Aprovel“ a „Upozornění a opatření“).

Bude u Vás potřeba zkontrolovat krevní testy, užíváte-li:

- draslíkové doplňky
- náhražky soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky (jako jsou určitá diuretika)
- léky obsahující lithium.

Účinek irbesartanu může být snížen, jestliže užíváte určité léky proti bolestem, zvané nesteroidní protizánětlivé léky.

Aprovel s jídlem a pitím

Aprovel může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí, abyste přestala užívat Aprovel dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Aprovel. Podávání přípravku Aprovel se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojit. Aprovel se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Není pravděpodobné, že by Aprovel ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud tyto projevy pociťujete, promluvte si se svým lékařem dříve, než budete řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Aprovel obsahuje laktosu. Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (např. laktosu), obraťte se na svého lékaře předtím, než začnete tento lék užívat.

3. Jak se Aprovel užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Způsob podání

Aprovel je určen **k perorálnímu podání**. Polykejte tablety s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Aprovel můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Měl(a) byste se snažit užívat svoji denní dávku každý den vždy ve stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku Aprovel pokračoval(a), dokud Váš lékař neurčí jinak.

- **Pacienti s vysokým krevním tlakem**
Obvyklá dávka přípravku je 150 mg jednou denně. V závislosti na reakci krevního tlaku může být dávka později zvýšena na 300 mg (dvě tablety denně).
- **Pacienti s vysokým krevním tlakem a s cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin**
U pacientů s vysokým tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 je k léčbě souvisejícího onemocnění ledvin doporučeno užívat 300 mg (dvě tablety denně) jednou denně.

Lékař může doporučit nižší dávku, zvláště při zahájení léčby u pacientů, kteří se podrobují **hemodialýze** nebo u pacientů **starších než 75 let**.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku by mělo být dosaženo 4-6 týdnů od zahájení léčby.

Použití u dětí a dospívajících

Aprovel by neměl být podáván dětem do 18 let. Požije-li několik tablet dítě, kontaktujte ihned svého lékaře.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Aprovel, než jste měl(a)

Pokud jste náhodně užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Aprovel

Vynecháte-li náhodou dávku, vezměte si další dávku jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé tyto nežádoucí účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařskou péči.

Stejně jako u podobných léků, byly u pacientů užívajících irbesartan zaznamenány vzácné případy alergických kožních reakcí (vyrážka, kopřivka) a lokalizované otoky obličeje, rtů a/nebo jazyka. Máte-li podezření, že u Vás dochází k rozvoji takové reakce nebo začnete-li být dušný(á), **přestaňte přípravek Aprovel užívat a ihned vyhledejte lékařskou pomoc**.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následujících kritérií:

Velmi časté: mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 pacientů

Méně časté: mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů

Nežádoucí účinky hlášené v průběhu klinických studií u pacientů léčených přípravkem Aprovel byly:

- Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů): jestliže trpíte na vysoký krevní tlak a máte cukrovku (diabetes) typu 2 s onemocněním ledvin, krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny draslíku.
- Časté (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů): závratě, pocit na zvracení/zvracení, únava a krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který je ukazatelem svalové a srdeční funkce (enzym kreatinkináza). U pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin byly také hlášeny závratě při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, nízký krevní tlak při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, bolesti kloubů a svalů a snížené hladiny proteinu v červených krvinkách (hemoglobinu).
- Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů): zvýšení tepové frekvence, návaly horka/zrudnutí, kašel, průjem, poruchy trávení/pálení žáhy, sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností), bolest na prsou.

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny od uvedení přípravku Aprovel na trh. Nežádoucí účinky, u nichž četnost výskytu není známa, jsou: pocit točení hlavy, bolesti hlavy, poruchy chuti, zvonění v uších, svalové křeče, bolesti kloubů a svalů, snížení počtu krevních destiček, abnormální jaterní funkce, zvýšení hladiny draslíku v krvi, zhoršení funkce ledvin a zánět drobných cév postihující převážně kůži (stav známý jako leukocytoklastická vaskulitida). Byly také hlášeny méně časté případy žloutenky (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Aprovel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Aprovel obsahuje

- Léčivou látkou je irbesartanum. Jedna tableta přípravku Aprovel 150 mg obsahuje irbesartanum 150 mg.
- Další složky jsou monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, hypromelosa, srážený oxid křemičitý, magnesium-stearát, oxid titaničitý, makrogol 3000, karnaubský vosk.

Jak přípravek Aprovel vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Aprovel 150 mg jsou bílé až téměř bílé, bikonvexní, oválné, na jedné straně se znakem srdce a na druhé straně s vyraženým číslem 2872.

Potahované tablety přípravku Aprovel 150 mg jsou dodávány v blistrech, balení se 14, 28, 30, 56, 84, 90 nebo 98 potahovanými tabletami. K dispozici jsou také jednodávková blistrová balení obsahující 56 x 1 potahovanou tabletu určená k dodání nemocnicím.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

Výrobce:

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

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

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

Příbalová informace: informace pro uživatele
Aprovel 300 mg potahované tablety
irbesartanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Aprovel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Aprovel užívat
3. Jak se Aprovel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Aprovel uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Aprovel a k čemu se používá

Aprovel patří do skupiny léků známých jako antagonisté receptoru pro angiotensin-II. Angiotensin-II je látka vytvářená v těle, která se váže na receptory v krevních cévách a vyvolá zúžení cév. To vede ke zvýšení krevního tlaku. Aprovel zabraňuje vazbě angiotensinu--II na tyto receptory, tím způsobí, že se krevní cévy rozšíří a krevní tlak sníží. Aprovel zpomaluje snížení funkce ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2.

Aprovel se užívá u dospělých pacientů

- k léčbě vysokého krevního tlaku (*esenciální hypertenze*)
- k ochraně ledvin u pacientů s vysokým krevním tlakem, s cukrovkou (diabetem) typu 2 a s laboratorními známkami zhoršené funkce ledvin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Aprovel užívat

Neužívejte přípravek Aprovel

- jestliže jste **alergický(á)** na irbesartan nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste **po 3. měsíci těhotenství** (vyvarujte se raději také užívání přípravku Aprovel v časném těhotenství – viz bod Těhotenství)
- **jestliže trpíte cukrovkou nebo poruchou funkce ledvin** a jste léčen(a) přípravkem ke snížení krevního tlaku obsahujícím aliskiren.

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře před užitím přípravku Aprovel, **pokud se Vás týká některé z následujících upozornění:**

- trpíte-li **nadměrným zvracením nebo průjmy**
- máte-li **problémy s ledvinami**
- máte-li **problémy se srdcem**
- užíváte-li přípravek Aprovel pro **diabetické ledvinové onemocnění**. V tomto případě Váš lékař může provádět pravidelné krevní testy, zejména kvůli měření hladiny draslíku v krvi v případě špatné funkce ledvin
- **máte-li podstoupit jakoukoli operaci nebo máte-li dostat anestetika**

- pokud užíváte některý z následujících přípravků používaných k léčbě vysokého krevního tlaku:
 - inhibitor ACE (například enalapril, lisinopril, ramipril), a to zejména pokud máte problémy s ledvinami související s diabetem.
 - aliskiren.

Váš lékař může v pravidelných intervalech kontrolovat funkci ledvin, krevní tlak a množství elektrolytů (např. draslíku) v krvi.

Viz také informace v bodě: „Neužívejte přípravek Aprovel“.

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Podávání přípravku Aprovel se nedoporučuje v časném těhotenství a nesmí být podáván, pokud jste po 3. měsíci těhotenství, protože v tomto stádiu může způsobit závažná poškození dítěte (viz bod Těhotenství).

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá dětem ani dospívajícím podávat, protože bezpečnost a účinnost nebyla ještě stanovena.

Další léčivé přípravky a Aprovel

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Možná bude nutné, aby Váš lékař změnil Vaši dávku a/nebo udělal jiná opatření:

Pokud užíváte inhibitory ACE nebo aliskiren (viz také informace v bodě „Neužívejte přípravek Aprovel“ a „Upozornění a opatření“).

Bude u Vás potřeba zkontrolovat krevní testy, užíváte-li:

- draslíkové doplňky
- náhražky soli obsahující draslík
- draslík šetřící léky (jako jsou určitá diuretika)
- léky obsahující lithium.

Účinek irbesartanu může být snížen, jestliže užíváte určité léky proti bolestem, zvané nesteroidní protizánětlivé léky.

Aprovel s jídlem a pitím

Aprovel může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

Těhotenství a kojení

Těhotenství

Musíte sdělit svému lékaři, pokud se domníváte, že jste (nebo můžete být) těhotná. Lékař Vám obvykle poradí, abyste přestala užívat Aprovel dříve, než otěhotníte, nebo jakmile si budete jistá, že jste těhotná a poradí Vám užívání jiného léku místo přípravku Aprovel. Podávání přípravku Aprovel se v časném těhotenství nedoporučuje a nesmí být podáván po 3. měsíci těhotenství, protože pokud je užíván po 3. měsíci těhotenství, může způsobit závažné poškození dítěte.

Kojení

Sdělte svému lékaři, pokud kojíte nebo pokud se chystáte začít kojit. Aprovel se nedoporučuje pro kojící matky a lékař pro Vás může zvolit jiný způsob léčby, pokud si přejete kojit, obzvláště, jestliže Vaše dítě je novorozenec nebo se narodilo předčasně.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Není pravděpodobné, že by Aprovel ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V průběhu léčby vysokého krevního tlaku se někdy mohou objevit závratě nebo únava. Pokud tyto projevy pociťujete, promluvte si se svým lékařem dříve, než budete řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Aprovel obsahuje laktosu. Řekl-li Vám Váš lékař, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů (např. laktosu), obraťte se na svého lékaře předtím, než začnete tento lék užívat.

3. Jak se Aprovel užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Způsob podání

Aprovel je určen **k perorálnímu podání**. Polykejte tablety s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody). Aprovel můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Měl(a) byste se snažit užívat svoji denní dávku každý den vždy ve stejnou dobu. Je důležité, abyste v užívání přípravku Aprovel pokračoval(a), dokud Váš lékař neurčí jinak.

- **Pacienti s vysokým krevním tlakem**
Obvyklá dávka přípravku je 150 mg jednou denně. V závislosti na reakci krevního tlaku může být dávka později zvýšena na 300 mg.
- **Pacienti s vysokým krevním tlakem a s cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin**
U pacientů s vysokým tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 je k léčbě souvisejícího onemocnění ledvin doporučeno užívat 300 mg jednou denně.

Lékař může doporučit nižší dávku, zvláště při zahájení léčby u pacientů, kteří se podrobují **hemodialýze** nebo u pacientů **starších než 75 let**.

Maximálního účinku na snížení krevního tlaku by mělo být dosaženo 4-6 týdnů od zahájení léčby.

Použití u dětí a dospívajících

Aprovel by neměl být podáván dětem do 18 let. Požije-li několik tablet dítě, kontaktujte ihned svého lékaře.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Aprovel, než jste měl(a)

Pokud jste náhodně užil(a) příliš mnoho tablet, kontaktujte ihned svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Aprovel

Vynecháte-li náhodou dávku, vezměte si další dávku jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé tyto nežádoucí účinky mohou být závažné a mohou vyžadovat lékařskou péči.

Stejně jako u podobných léků, byly u pacientů užívajících irbesartan zaznamenány vzácné případy alergických kožních reakcí (vyrážka, kopřivka) a lokalizované otoky obličeje, rtů a/nebo jazyka. Máte-li podezření, že u Vás dochází k rozvoji takové reakce nebo začnete-li být dušný(á), **přestaňte přípravek Aprovel užívat a ihned vyhledejte lékařskou pomoc**.

Frekvence nežádoucích účinků uvedených níže je definována podle následujících kritérií:

Velmi časté: mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 pacientů
Méně časté: mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů

Nežádoucí účinky hlášené v průběhu klinických studií u pacientů léčených přípravkem Aprovel byly:

- Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů): jestliže trpíte na vysoký krevní tlak a máte cukrovku (diabetes) typu 2 s onemocněním ledvin, krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny draslíku.
- Časté (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů): závratě, pocit na zvracení/zvracení, únava a krevní testy mohou ukázat zvýšené hladiny enzymu, který je ukazatelem svalové a srdeční funkce (enzym kreatinkináza). U pacientů s vysokým krevním tlakem a cukrovkou (diabetem) typu 2 s onemocněním ledvin byly také hlášeny závratě při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, nízký krevní tlak při přechodu do vzpřímené polohy z polohy vleže či vsedě, bolesti kloubů a svalů a snížené hladiny proteinu v červených krvinkách (hemoglobinu).
- Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů): zvýšení tepové frekvence, návaly horka/zrudnutí, kašel, průjem, poruchy trávení/pálení žáhy, sexuální dysfunkce (problémy se sexuální výkonností), bolest na prsou.

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny od uvedení přípravku Aprovel na trh. Nežádoucí účinky, u nichž četnost výskytu není známa, jsou: pocit točení hlavy, bolesti hlavy, poruchy chuti, zvonění v uších, svalové křeče, bolesti kloubů a svalů, snížení počtu krevních destiček, abnormální jaterní funkce, zvýšení hladiny draslíku v krvi, zhoršení funkce ledvin a zánět drobných cév postihující převážně kůži (stav známý jako leukocytoklastická vaskulitida). Byly také hlášeny méně časté případy žloutenky (zežloutnutí kůže a/nebo bělma očí).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Aprovel uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Aprovel obsahuje

- Léčivou látkou je irbesartanum. Jedna tableta přípravku Aprovel 300 mg obsahuje irbesartanum 300 mg.
- Další složky jsou monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, hypromelosa, srážený oxid křemičitý, magnesium-stearát, oxid titaničitý, makrogol 3000, karnaubský vosk.

Jak přípravek Aprovel vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Aprovel 300 mg jsou bílé až téměř bílé, bikonvexní, oválné, na jedné straně se znakem srdce a na druhé straně s vyraženým číslem 2873.

Potahované tablety přípravku Aprovel 300 mg jsou dodávány v blistrech, balení se 14, 28, 30, 56, 84, 90 nebo 98 potahovanými tabletami. K dispozici jsou také jednodávková blistrová balení obsahující 56 x 1 potahovanou tabletu určená k dodání nemocnicím.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Clir SNC
54, rue La Boétie
F-75008 Paris - Francie

Výrobce:

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

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

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

Příloha IV

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) irbesartanu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Bylo zjištěno celkem 76 případů trombocytopenie. Celkem 2 z těchto případů vykazovalo pozitivní re-challenge, pozitivní de-challenge byla zaznamenána v 9 případech.

Krátká doba nástupu (1 den až několik týdnů) byla popsána u 20 případů, u 11 případů se jednalo o dlouhou dobu nástupu (od několika měsíců do 8 let) a ve zbytku 45 případů byla doba nástupu neznámá.

Celkem 4 případy byly dobře zdokumentovány a jsou relevantní. U celkem 32 případů byla informace o základní anamnéze a souběžných léčivech vyhodnocena jako nedostatečná, z nichž nejméně pět mělo kompatibilní chronologii; ale kauzální souvislost nelze v těchto případech vyloučit.

Informace získané po uvedení přípravku na trh, případy s krátkou dobou nástupu, kompatibilní chronologie, informace o případech pozitivní re-challenge a de-challenge a dále dobře zdokumentované případy celkově nasvědčují příčinné souvislosti.

Je třeba poznamenat, že ostatní blokátory receptorů pro angiotensin mají trombocytopenii uvedenou jako nežádoucí účinek (NÚ) v informacích o přípravku, jakož i irbesartan v informacích o přípravcích Amerického úřadu pro léčiva a potraviny (FDA).

Proto, s ohledem na dostupné údaje předložené v přehodnoceném PSUR, se výbor PRAC usnesl, že uvedené změny v informacích o přípravku obsahující irbesartan jsou opodstatněné.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry i výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se irbesartanu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího irbesartan zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.