

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 75 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 75 mg ирбесартан (irbesartan).

Помощно вещество с известно действие: 15,37 mg лактоза монохидрат на таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бяла до почти бяла, двойноизпъкнала, с овална форма, с вдлъбнато релефно изображение на сърце от едната страна и гравирено числото 2771 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Aprovel е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Той също така е показан и за лечение на бъбречно заболяване при възрастни пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 като част от схема за антихипертензивно лечение (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната препоръчителна начална и поддържаща доза е 150 mg веднъж дневно, със или без храна. Aprovel в доза от 150 mg веднъж дневно, обикновено води до по-добър 24 часов контрол на кръвното налягане, в сравнение със 75 mg. Въпреки това, може да се обмисли започване на лечението със 75 mg, особено при пациенти на хемодиализа или възрастни пациенти над 75 годишна възраст.

При пациенти, при които не е постигнат желания контрол с доза от 150 mg веднъж дневно, дозата на Aprovel може да бъде повишена до 300 mg, или да бъде добавено друго антихипертензивно средство (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). В частност, добавянето на диуретик, като хидрохлоротиазид е показало допълнителен ефект към този на Aprovel (вж. точка 4.5).

При хипертоници с диабет тип 2, лечението трябва да бъде започнато със 150 mg ирбесартан веднъж дневно и титрирано до 300 mg веднъж дневно, като предпочитана поддържаща доза за лечение на бъбречното заболяване.

Благоприятният ефект на Aprovel върху бъбреците при пациенти с хипертония и диабет тип 2 е установен с помощта на проучвания, при които ирбесартан е използван като допълнително лечение към други антихипертензивни средства, при необходимост, за достигане на желаното кръвно налягане (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. По-ниска начална доза (75 mg) трябва да се има предвид при пациентите, подложени на хемодиализа (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Старческа възраст

Въпреки че трябва да се обмисли започване на лечението със 75 mg при пациенти на възраст над 75 години, обикновено не се налага коригиране на дозата при хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Aprovel при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

За перорално приложение

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

Едновременната употреба на Aprovel с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Намален вътресъдов обем: симптоматична хипотония, особено след първата доза може да възникне при пациенти с недостатъчен вътресъдов обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивно диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приема на Aprovel.

Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостерон системата. Въпреки, че това не е документирано при Aprovel, подобен ефект трябва да се очаква и при ангиотензин-II рецепторните антагонисти.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че Aprovel се прилага при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинина. Няма опит с приложението на Aprovel при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Хипертонични пациенти с диабет тип 2 и бъбречно заболяване: при направен анализ на проучването при пациенти с напреднало бъбречно заболяване е установено, че ефектите на ирбесартан върху бъбречните и сърдечно-съдови събития не са еднородни във всички подгрупи. Освен това, има данни за по-малък благоприятен ефект при жените и индивидите, които не са от бялата раса (вж. точка 5.1).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС): Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1). Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Хиперкалиемия: както при другите лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, хиперкалиемия може да възникне и по време на лечението с Aprovel, особено при наличието на бъбречно увреждане, значителна протеинурия поради диабетна нефропатия и/или сърдечна недостатъчност. Препоръчва се редовно проследяване на серумния калий при пациентите с риск (вж. точка 4.5).

Хипогликемия: Aprovel може да предизвика хипогликемия, особено при пациенти с диабет. При пациенти, лекувани с инсулин или антидиабетни средства, трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар. Когато е показано, може да се наложи коригиране на дозата инсулин или на антидиабетните средства (вж. точка 4.5).

Интестинален ангиоедем:

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително Aprovel (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с Aprovel трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Литий: не се препоръчва комбинирането на литий и Aprovel (вж. точка 4.5).

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Ето защо, не се препоръчва употребата на Aprovel.

Общи: при пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.5). Както при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с

исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Подобно на инхибиторите на ангиотензин конвертирация ензим, ирбесартан и другите ангиотензинови антагонисти изглежда са по-малко ефективни по отношение на понижаването на кръвното налягане при индивидите от черната раса, в сравнение с останалите, вероятно поради по-широко разпространение на ниско ниво на ренин при чернокожата популация с хипертония (вж. точка 5.1).

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIAs. Когато се установи бременност, лечението с AIIAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Педиатрична популация: ирбесартан е проучван при педиатрична популация на възраст от 6 до 16 години, но наличните данни са недостатъчни, за да се разшири употребата и при деца, до получаването на допълнителни данни (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

Помощни вещества:

Aprovel 75 mg таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Aprovel 75 mg таблетки съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици и други антихипертензивни средства: другите антихипертензивни средства може да повишат хипотензивните ефекти на ирбесартан; въпреки това, Aprovel е прилаган безопасно заедно с други антихипертензивни средства, като бета-блокери, дълго-действащи блокери на калциевите канали и тиазидни диуретици. Предшестващото лечение с висока доза диуретици, може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечението с Aprovel (вж. точка 4.4).

Продукти, съдържащи алискирен или ACE инхибитори: Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин -ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици: въз основа на опита с употребата на други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий, поради което не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност, при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Ето защо, тази

комбинация не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на ACE инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увреждане на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодически след това.

Реваглинид: ирбесартан има потенциал да инхибира OATP1B1. В клинично проучване се съобщава, че ирбесартан повишава C_{max} и AUC на реваглинид (субстрат на OATP1B1) съответно с 1,8 пъти и 1,3 пъти, когато се прилага 1 час преди реваглинид. В друго проучване не се съобщава за съответно фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на двете лекарства. Поради това може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетното лекарство, като и на реваглинид (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, лекарственият продукт се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на AIIAs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIAs е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIAs. Когато се установи бременност, лечението с AIIAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIAs по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа в случай, че AIPRAs са прилагани през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чиито майки са приемали AIPRAs, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като не е налична информация относно употребата на Aprovel по време на кърмене, Aprovel не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третирани плъхове и тяхното потомство, до дозови нива, причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните свойства, не се очаква ирбесартан да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При плацебо-контролирани изпитвания при пациенти с хипертония, общата честота на нежеланите събития не е била различна при групата на ирбесартан (56,2%) и плацебо групата (56,5%).

Преустановяване поради появата на клинични или лабораторни нежелани събития е наблюдавано по-рядко при пациенти, лекувани с ирбесартан (3,3%) отколкото при пациенти на плацебо (4,5%). Честотата на нежеланите събития не е била свързана с дозата (в препоръчителния дозов диапазон), пола, възрастта, расата или продължителността на лечението.

При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, са докладвани случаи на световъртеж в изправено положение и ортостатична хипотония при 0,5% от пациентите (т.е. нечесто), но по-често в сравнение с плацебо групата.

Следващата таблица представя нежеланите лекарствени реакции, докладвани при плацебо-контролирани изпитвания, при които 1 965 пациенти с хипертония са получавали ирбесартан. Термините, отбелязани със звезда (*) отговарят на нежелани реакции, докладвани допълнително при > 2% от пациентите с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, по-често от плацебо групата.

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Изброени са и нежеланите реакции, съобщени допълнително от постмаркетинговия опит. Тези нежелани реакции са получени от спонтанни съобщения.

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: анемия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система:

С неизвестна честота: реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария, анафилактична реакция, анафилактичен шок.

Нарушения на метаболизма и храненето:

С неизвестна честота: хиперкалиемия, хипогликемия

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, замайване при изправяне*
С неизвестна честота: световъртеж, главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта:

С неизвестна честота: шум в ушите

Сърдечни нарушения:

Нечести: тахикардия

Съдови нарушения:

Чести: ортостатична хипотония*
Нечести: зачервяване

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене/повръщане
Нечести: диария, диспепсия/киселини
Редки: интестинален ангиоедем
С неизвестна честота: нарушение във вкуса

Хепатобилиарни нарушения:

Нечести: жълтеница
С неизвестна честота: хепатит, нарушена чернодробна функция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

С неизвестна честота: левкоцитокластен васкулит

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: мускулно-скелетна болка*

С неизвестна честота: артралгия, миалгия (в някои случаи съпроводена с повишени плазмени нива на креатин киназата), мускулни крампи

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

С неизвестна честота: нарушена бъбречна функция, включително случаи на бъбречна недостатъчност при пациентите с риск (вж. точка 4.4)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: сексуална дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: умора

Нечести: болка в областта на гръдния кош

Изследвания:

Много чести: Хиперкалиемия* се наблюдава по-често при пациентите с диабет, лекувани с ирбесартан, в сравнение с плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 29,4% от пациентите от групата на ирбесартан 300 mg и при 22% от пациентите от групата на плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 46,3% от пациентите от групата на ирбесартан и при 26,3% от пациентите от групата на плацебо.

Чести: значително повишение на плазмената креатин киназа е наблюдавано често (1,7%) при лекуваните с ирбесартан пациенти. Нито един от тези случаи не е бил свързан с клинично проявени мускулноскелетни събития. При 1,7% от пациентите с хипертония с напреднала диабетна нефропатия, лекувани с ирбесартан, е наблюдавано понижаване на хемоглобина*, което не е било клинично значимо.

Педиатрична популация:

В рандомизирано изпитване при 318 деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до 16 години, са наблюдавани следните нежелани реакции по време на 3-седмичната двойно-сляпа фаза: главоболие (7,9%), хипотония (2,2%), замаяност (1,9%), кашлица (0,9%). По време на 26-седмичния отворен период на това изпитване, най-често наблюдаваните отклонения в лабораторните показатели са били повишаване на креатинина (6,5%) и повишени стойности на СК при 2% от децата, приемащи лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Опитът при възрастни, експозирани на дози до 900 mg/дневно за 8 седмици не е показал наличието на токсичност. Най-вероятните прояви при предозиране са очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия при предозиране. Няма специфична информация

по отношение на лечението при предозиране с Aprovel. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин-II антагонисти, самостоятелно

АТС код: C09C A04.

Механизъм на действие

Ирбесартан е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II, медирано от AT₁ рецептора, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчителните дози. Ирбесартан не инхибира АСЕ (кининаза-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на своето действие.

Клинична ефикасност

Хипертония

Ирбесартан понижава кръвното налягане при минимална промяна на сърдечната честота. Понижаването на кръвното налягане е доза-зависимо при еднократен дневен прием с тенденция към достигане на плато при дози над 300 mg. Дози от 150-300 mg веднъж дневно, понижават кръвното налягане в легнало или изправено положение (в продължение на 24 часа от приема) със средно 8-13/5-8 mm Hg (систолично/диастолично) повече, в сравнение с плацебо.

Максимално понижение на кръвното налягане се достига в рамките на 3-6 часа след приема, като антихипертензивното действие продължава най-малко 24 часа. На 24-ия час понижението на кръвното налягане е 60-70% от съответните стойности на максимален отговор по отношение на диастоличното и систоличното налягане при препоръчителните дози. Еднократният дневен прием на 150 mg води до стойности на най-ниския и среден 24 часов отговор, подобни на тези при приложение на същата доза, разделена на два отделни приема.

Понижаващият кръвното налягане ефект на Aprovel се проявява в рамките на 1-2 седмици, като максимален ефект настъпва 4-6 седмици след началото на лечението. Антихипертензивните ефекти се запазват при продължително лечение. След преустановяване на лечението, кръвното налягане постепенно се връща към изходните стойности. Не е наблюдавана т.н. „ребаунд“ хипертония.

Понижаващите кръвното налягане ефекти на ирбесартан и тиазидните диуретици са адитивни. При пациенти, при които не е постигнат контрол при самостоятелното приложение на ирбесартан, добавянето на ниска доза хидрохлоротиазид (12,5 mg) към еднократния прием на ирбесартан, води до допълнително понижение на кръвното налягане от порядъка на 7-10/3-6 mm Hg (систолично/диастолично), спрямо плацебо.

Ефикасността на Aprovel не се повлиява от възрастта или пола. Подобно на другите лекарствени продукти, повлияващи системата ренин-ангиотензин, пациентите с хипертония от черната раса се повлияват значително по-слабо при монотерапия с ирбесартан. При приложението на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно), антихипертензивният отговор при пациентите от черната раса е подобен на този, постигнат при пациентите от бялата раса.

Не е наблюдаван клинично значим ефект върху серумната концентрация на пикочната киселина или отделянето на пикочната киселина с урината.

Педиатрична популация

Понижението на кръвното налягане при прицелни титрирани дози на ирбесартан 0,5 mg/kg (ниска), 1,5 mg/kg (средна) и 4,5 mg/kg (висока) е проучено при 318 деца и юноши на възраст от 6 до 16 години с хипертония или с риск от хипертония (диабет, фамилна анамнеза за хипертония), за период от 3 седмици. В края на 3-седмичния период, средното понижение спрямо изходната стойност при първичната променлива за ефикасност, най-ниската стойност на систолното кръвно налягане в седнало положение (SeSBP), е била 11,7 mmHg (ниска доза), 9,3 mmHg (средна доза), 13,2 mmHg (висока доза). Не е установена значима разлика между тези дози. Коригираната средна промяна на най-ниската стойност на диастолното кръвно налягане в седнало положение (SeDBP) е както следва: 3,8 mmHg (ниска доза), 3,2 mmHg (средна доза), 5,6 mmHg (висока доза). През следващите две седмици, през които пациентите са рандомизирани отново да приемат или активен лекарствен продукт или плацебо, при пациентите от групата на плацебо е наблюдавано повишаване на SeSBP и SeDBP от порядъка на 2,4 и 2,0 mmHg, в сравнение с промяна от +0,1 и -0,3 mmHg, съответно при тези на всички дози ирбесартан (вж. точка 4.2).

Хипертония и диабет тип 2 с бъбречно заболяване

Клиничното изпитване на ирбесартан при диабетна нефропатия - “Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” показва, че ирбесартан намалява прогресирането на бъбречното заболяване при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност и изъвена протеинурия. IDNT е двойнослепо, контролирано изпитване върху заболяемостта и смъртността, сравняващо Aprovel, амлодипин и плацебо. При 1 715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия ≥ 900 mg/ден и серумен креатинин 1,0-3,0 mg/dl, са оценени дългосрочните ефекти (средно 2,6 години) на Aprovel върху прогресирането на бъбречното заболяване и общата смъртност. Пациентите са титрирани от 75 mg като начална доза до 300 mg като поддържаща доза Aprovel, от 2,5 mg до 10 mg амлодипин или плацебо, в зависимост от поносимостта. Пациентите от всички групи на лечение са получавали от 2 до 4 антихипертензивни средства (напр., диуретици, бета блокери, алфа блокери) за постигане на предварително определената желана стойност на кръвното налягане от $\leq 135/85$ mmHg или понижение на систолното налягане с 10 mmHg, ако изходната стойност е > 160 mmHg. При 60% от пациентите от групата на плацебо, тази таргетна стойност на кръвното налягане е постигната, като резултатите са съответно 76% и 78% при групата на ирбесартан и амлодипин. В първичната комбинирана крайна точка ирбесартан значимо намалява относителния риск от удвояване на серумния креатинин, терминална бъбречна недостатъчност или обща смъртност. Приблизително 33% от пациентите от групата на ирбесартан са постигнали първичната комбинирана крайна точка по отношение на бъбречното заболяване, в сравнение с 39% и 41% при плацебо групата и групата на амлодипин [намаляване на относителния риск с 20% спрямо плацебо ($p = 0,024$) и намаляване на относителния риск с 23% спрямо амлодипин ($p = 0,006$)]. При анализ на отделните компоненти на първичната крайна точка, не е наблюдаван ефект върху общата смъртност, за разлика от наблюдаваното намаляване на случаите с терминална бъбречна недостатъчност и значимо намаляване на случаите с удвояване на серумния креатинин.

Направена е и оценка на ефекта от лечението в отделните подгрупи, групирани според пола, расата, възрастта, продължителността на диабета, изходните стойности на кръвното налягане, серумния креатинин и степента на отделяне на албумин. При подгрупите на жените и пациентите от черната раса, които са представлявали съответно 32% и 26% от общата популация, не е

наблюдаван благоприятен ефект върху бъбреците въпреки, че доверителните интервали не го изключват. По отношение на вторичната крайна точка, включваща фатални и нефатални сърдечно-съдови събития, не е наблюдавана разлика между трите групи в общата популация въпреки, че е наблюдавана повишена честота на нефатален инфаркт на миокарда при жените и понижена честота на нефатален инфаркт на миокарда при мъжете в групата на ирбесартан, спрямо групата на плацебо. Повишаване на честотата на нефатален инфаркт на миокарда и инсулт е наблюдавано при жените от групата на ирбесартан, спрямо тези от групата на амлодипин, докато случаите на хоспитализация в резултат на сърдечна недостатъчност са намалели в общата популация. Въпреки това, не е намерено точно обяснение на тези резултати при жените.

Проучването за ефектите на ирбесартан върху микроалбуминурията при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 - "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" показва, че ирбесартан 300 mg забавя прогресирането на изявената протеинурия при пациенти с микроалбуминурия. IRMA 2 е плацебо-контролирано, двойнослепо проучване върху заболяемостта при 590 пациенти с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg/ден) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин $\leq 1,5$ mg/dl при мъжете и $< 1,1$ mg/dl при жените). Проучването оценява дългосрочните ефекти (2 години) на Aprovel върху прогресията до клинично значима (изявена) протеинурия (степен на екскреция на албумин в урината (UAER) > 300 mg/ден и повишаване на UAER с най-малко 30% спрямо изходните стойности). Предварително определената желана стойност на кръвното налягане е $\leq 135/85$ mmHg. Допълнителни антихипертензивни средства (с изключение на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и дихидропиридинови калциеви блокери) са добавяни, при необходимост, за подпомагане постигането на предварително определеното желано кръвно налягане. Докато при всички групи на лечение са постигнати сходни стойности на кръвното налягане, при по-малко пациенти от групата на ирбесартан 300 mg (5,2%), в сравнение с плацебо (14,9%) или групата на ирбесартан 150 mg (9,7%) е постигната крайната точка по отношение на изявената протеинурия, показвайки редукция на относителния риск със 70% спрямо плацебо ($p = 0,0004$) при по-високата доза. Съпътстващо подобрене на скоростта на гломерулна филтрация (GFR) не е наблюдавано през първите три месеца от лечението. Забавяне на прогресията до клинично значима протеинурия е наблюдавано най-рано на третия месец и е продължило повече от 2 години. Регресия до нормоалбуминурия (< 30 mg/дневно) е наблюдавана по-често при групата на Aprovel 300 mg (34%), в сравнение с групата на плацебо (21%).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокатор при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, ирбесартан се абсорбира добре: проучванията върху абсолютната бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80%. Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на ирбесартан.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е около 96%, като свързването с компонентите на кръвните клетки е незначително. Обемът на разпределение е 53 - 93 литра.

Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от циркулиращата плазмена радиоактивност се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Основният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкуронид (около 6%). *In vitro* проучванията показват, че ирбесартан се окислява основно с помощта на цитохром P450 ензима CYP2C9; изоензима CYP3A4 има пренебрежимо малък ефект.

Линейност/нелинейност

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозовия диапазон от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза, превишаваща 600 mg (два пъти по-висока от максималната препоръчителна доза) е наблюдавано по-малко от пропорционално повишаване на абсорбцията след перорално приложение; механизмът на това не е известен. Пикови плазмени концентрации се достигат 1,5-2 часа след перорално приложение. Общият телесен и бъбречен клирънс са съответно 157-176 и 3-3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението при схема с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено кумулиране на ирбесартан (< 20%). При едно проучване са наблюдавани малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не е наблюдавана разлика по отношение на елиминационния полуживот и кумулирането на ирбесартан. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан, също са малко по-високи при по-възрастни пациенти (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18-40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не се променя значително. Не е необходимо коригиране на дозата при хора в старческа възраст.

Елиминиране

Ирбесартан и неговите метаболити се елиминират както чрез жлъчката, така и чрез бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, около 20% от радиоактивността

се установява в урината, а останалата във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се отделя в урината като непроменен ирбесартан.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ирбесартан е оценена при 23 деца с хипертония след еднократно или многократно приложение на ирбесартан (2 mg/kg) до максимална дневна доза 150 mg, за четири седмици. От тези 23 деца, 21 са били годни за сравняване на фармакокинетиката с тази на възрастните (12 деца на възраст над 12 години, девет деца на възраст между 6 и 12 години). Резултатите показват, че C_{max} , AUC и скоростта на клирънс са сравними с тези, наблюдавани при възрастни, приемащи 150 mg ирбесартан дневно. Ограничено кумулиране на ирбесартан (18%) в плазмата е наблюдавано при многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно.

Бъбречно увреждане

При пациентите с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значимо. Ирбесартан не се отделя с помощта на хемодиализа.

Чернодробно увреждане

При пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значимо.

Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания за безопасност, приемът на високи дози ирбесартан е довел до понижение на параметрите, свързани с червените кръвни клетки. При много високи дози дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина) са причинени при плъхове и маймуни от рода макак, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на ирбесартан, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки. Това се счита за резултат от фармакологичното действие на ирбесартан с малка клинична значимост.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, фертилитета и репродуктивните способности не са били засегнати. Проучванията при животни с ирбесартан, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. При зайци, аборт или ранна резорбция са наблюдавани при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци. Проучванията при животни показват, че радиоизотопно маркираният ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден хидратиран
Прежелатинизирано царевично нишесте
Полоксамер 188

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена опаковка с 14 таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 28 таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 56 таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 98 аблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 56 x 1 таблетки в PVC/PVDC/алуминий перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне или работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 август 1997 г.
Дата на последно подновяване: 27 август 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 150 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (irbesartan).

Помощно вещество с известно действие: 30,75 mg лактоза монохидрат на таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бяла до почти бяла, двойноизпъкнала, с овална форма, с вдлъбнато релефно изображение на сърце от едната страна и гравирено числото 2772 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Aprovel е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Той също така е показан и за лечение на бъбречно заболяване при възрастни пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 като част от схема за антихипертензивно лечение (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната препоръчителна начална и поддържаща доза е 150 mg веднъж дневно, със или без храна. Aprovel в доза от 150 mg веднъж дневно, обикновено води до по-добър 24 часов контрол на кръвното налягане, в сравнение със 75 mg. Въпреки това, може да се обмисли започване на лечението със 75 mg, особено при пациенти на хемодиализа или възрастни пациенти над 75 годишна възраст.

При пациенти, при които не е постигнат желаните контрол с доза от 150 mg веднъж дневно, дозата на Aprovel може да бъде повишена до 300 mg, или да бъде добавено друго антихипертензивно средство (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). В частност, добавянето на диуретик, като хидрохлоротиазид е показало допълнителен ефект към този на Aprovel (вж. точка 4.5).

При хипертоници с диабет тип 2, лечението трябва да бъде започнато със 150 mg ирбесартан веднъж дневно и титрирано до 300 mg веднъж дневно, като предпочитана поддържаща доза за лечение на бъбречното заболяване.

Благоприятният ефект на Aprovel върху бъбреците при пациенти с хипертония и диабет тип 2 е установен с помощта на проучвания, при които ирбесартан е използван като допълнително лечение към други антихипертензивни средства, при необходимост, за достигане на желаното кръвно налягане (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. По-ниска начална доза (75 mg) трябва да се има предвид при пациентите, подложени на хемодиализа (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Старческа възраст

Въпреки че трябва да се обмисли започване на лечението със 75 mg при пациенти на възраст над 75 години, обикновено не се налага коригиране на дозата при хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Aprovel при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

Едновременната употреба на Aprovel с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Намален вътресъдов обем: симптоматична хипотония, особено след първата доза може да възникне при пациенти с недостатъчен вътресъдов обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивно диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приема на Aprovel.

Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостерон системата. Въпреки, че това не е документирано при Aprovel, подобен ефект трябва да се очаква и при ангиотензин-II рецепторните антагонисти.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че Aprovel се прилага при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий

и креатинина. Няма опит с приложението на Aprovel при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Хипертонични пациенти с диабет тип 2 и бъбречно заболяване: при направен анализ на проучването при пациенти с напреднало бъбречно заболяване е установено, че ефектите на ирбесартан върху бъбречните и сърдечно-съдови събития не са еднородни във всички подгрупи. Освен това, има данни за по-малък благоприятен ефект при жените и индивидите, които не са от бялата раса (вж. точка 5.1).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС): има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Хиперкалиемия: както при другите лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, хиперкалиемия може да възникне и по време на лечението с Aprovel, особено при наличието на бъбречно увреждане, значителна протеинурия поради диабетна нефропатия и/или сърдечна недостатъчност. Препоръчва се редовно проследяване на серумния калий при пациентите с риск (вж. точка 4.5).

Хипогликемия: Aprovel може да предизвика хипогликемия, особено при пациенти с диабет. При пациенти, лекувани с инсулин или антидиабетни средства, трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар. Когато е показано, може да се наложи коригиране на дозата инсулин или на антидиабетните средства (вж. точка 4.5).

Интестинален ангиоедем:

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително Aprovel (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с Aprovel трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Литий: не се препоръчва комбинирането на литий и Aprovel (вж. точка 4.5).

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Ето защо, не се препоръчва употребата на Aprovel.

Общи: при пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II

рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.5). Както при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Подобно на инхибиторите на ангиотензин конвертирация ензим, ирбесартан и другите ангиотензинови антагонисти изглежда са по-малко ефективни по отношение на понижаването на кръвното налягане при индивидите от черната раса, в сравнение с останалите, вероятно поради по-широко разпространение на ниско ниво на ренин при чернокожата популация с хипертония (вж. точка 5.1).

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIAs. Когато се установи бременност, лечението с AIIAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Педиатрична популация: ирбесартан е проучван при педиатрична популация на възраст от 6 до 16 години, но наличните данни са недостатъчни, за да се разшири употребата и при деца, до получаването на допълнителни данни (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

Помощни вещества:

Aprovel 150 mg таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Aprovel 150 mg таблетки съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици и други антихипертензивни средства: другите антихипертензивни средства може да повишат хипотензивните ефекти на ирбесартан; въпреки това, Aprovel е прилаган безопасно заедно с други антихипертензивни средства, като бета-блокери, дълго-действащи блокери на калциевите канали и тиазидни диуретици. Предшестващото лечение с висока доза диуретици, може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечението с Aprovel (вж. точка 4.4).

Продукти, съдържащи алискирен или ACE-инхибитори: данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици: въз основа на опита с употребата на други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий, поради което не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност, при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин

конвертиращия ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Ето защо, тази комбинация не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на АСЕ инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увреждане на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодически след това.

Реваглинид: ирбесартан има потенциал да инхибира OATP1B1. В клинично проучване се съобщава, че ирбесартан повишава C_{max} и AUC на реваглинид (субстрат на OATP1B1) съответно с 1,8 пъти и 1,3 пъти, когато се прилага 1 час преди реваглинид. В друго проучване не се съобщава за съответно фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на двете лекарства. Поради това може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетното лекарство, като и на реваглинид (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, лекарственият продукт се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на AIIAs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIAs е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIAs. Когато се установи бременност, лечението с AIIAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIAs по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на

черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа в случай, че AIPRAs са прилагани през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чиито майки са приемали AIPRAs, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като не е налична информация относно употребата на Aprovel по време на кърмене, Aprovel не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третирани плъхове и тяхното потомство, до дозови нива, причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните свойства, не се очаква ирбесартан да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При плацебо-контролирани изпитвания при пациенти с хипертония, общата честота на нежеланите събития не е била различна при групата на ирбесартан (56,2%) и плацебо групата (56,5%). Преустановяване поради появата на клинични или лабораторни нежелани събития е наблюдавано по-рядко при пациенти, лекувани с ирбесартан (3,3%) отколкото при пациенти на плацебо (4,5%). Честотата на нежеланите събития не е била свързана с дозата (в препоръчителния дозов диапазон), пола, възрастта, расата или продължителността на лечението.

При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, са докладвани случаи на световъртеж в изправено положение и ортостатична хипотония при 0,5% от пациентите (т.е. нечесто), но по-често в сравнение с плацебо групата.

Следващата таблица представя нежеланите лекарствени реакции, докладвани при плацебо-контролирани изпитвания, при които 1 965 пациенти с хипертония са получавали ирбесартан. Термините, отбелязани със звезда (*) отговарят на нежелани реакции, докладвани допълнително при > 2% от пациентите с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, по-често от плацебо групата.

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Изброени са и нежеланите реакции, съобщени допълнително от постмаркетинговия опит. Тези нежелани реакции са получени от спонтанни съобщения.

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: анемия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система:

С неизвестна честота: реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария, анафилактична реакция, анафилактичен шок.

Нарушения на метаболизма и храненето:

С неизвестна честота: хиперкалиемия, хипогликемия

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, замайване при изправяне*

С неизвестна честота: световъртеж, главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта:

С неизвестна честота: шум в ушите

Сърдечни нарушения:

Нечести: тахикардия

Съдови нарушения:

Чести: ортостатична хипотония*

Нечести: зачервяване

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене/повръщане

Нечести: диария, диспепсия/киселини

Редки: интестинален ангиоедем

С неизвестна честота: нарушение във вкуса

Хепатобилиарни нарушения:

Нечести: жълтеница

С неизвестна честота: хепатит, нарушена чернодробна функция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

С неизвестна честота: левкоцитокластен васкулит

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: мускулно-скелетна болка*
С неизвестна честота: артралгия, миалгия (в някои случаи съпроводена с повишени плазмени нива на креатин киназата), мускулни крампи

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

С неизвестна честота: нарушена бъбречна функция, включително случаи на бъбречна недостатъчност при пациентите с риск (вж. точка 4.4)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: сексуална дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: умора
Нечести: болка в областта на гръдния кош

Изследвания:

Много чести: Хиперкалиемия* се наблюдава по-често при пациентите с диабет, лекувани с ирбесартан, в сравнение с плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 29,4% от пациентите от групата на ирбесартан 300 mg и при 22% от пациентите от групата на плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 46,3% от пациентите от групата на ирбесартан и при 26,3% от пациентите от групата на плацебо.

Чести: значително повишение на плазмената креатин киназа е наблюдавано често (1,7%) при лекуваните с ирбесартан пациенти. Нито един от тези случаи не е бил свързан с клинично проявени мускулноскелетни събития.
При 1,7% от пациентите с хипертония с напреднала диабетна нефропатия, лекувани с ирбесартан, е наблюдавано понижаване на хемоглобина*, което не е било клинично значимо.

Педиатрична популация

В рандомизирано изпитване при 318 деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до 16 години, са наблюдавани следните нежелани реакции по време на 3-седмичната двойно-сляпа фаза: главоболие (7,9%), хипотония (2,2%), замаяност (1,9%), кашлица (0,9%). По време на 26-седмичния отворен период на това изпитване, най-често наблюдаваните отклонения в лабораторните показатели са били повишаване на креатинина (6,5%) и повишени стойности на СК при 2% от децата, приемащи лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Опитът при възрастни, експозирани на дози до 900 mg/дневно за 8 седмици не е показал наличието на токсичност. Най-вероятните прояви при предозиране са очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия при предозиране. Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с Aprovel. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин-II антагонисти, самостоятелно

АТС код: C09C A04.

Механизъм на действие: ирбесартан е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II, медирано от AT₁ рецептора, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчителните дози. Ирбесартан не инхибира АСЕ (кининаза-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на своето действие.

Клинична ефикасност

Хипертония

Ирбесартан понижава кръвното налягане при минимална промяна на сърдечната честота. Понижаването на кръвното налягане е доза-зависимо при еднократен дневен прием с тенденция към достигане на плато при дози над 300 mg. Дози от 150-300 mg веднъж дневно, понижават кръвното налягане в легнало или изправено положение (в продължение на 24 часа от приема) със средно 8-13/5-8 mm Hg (сistolно/диастолно) повече, в сравнение с плацебо.

Максимално понижение на кръвното налягане се достига в рамките на 3-6 часа след приема, като антихипертензивното действие продължава най-малко 24 часа. На 24-ия час понижението на кръвното налягане е 60-70% от съответните стойности на максимален отговор по отношение на диастолното и систолното налягане при препоръчителните дози. Еднократният дневен прием на 150 mg води до стойности на най-ниския и среден 24 часов отговор, подобни на тези при приложение на същата доза, разделена на два отделни приема.

Понижаващият кръвното налягане ефект на Aprovel се проявява в рамките на 1-2 седмици, като максимален ефект настъпва 4-6 седмици след началото на лечението. Антихипертензивните ефекти се запазват при продължително лечение. След преустановяване на лечението, кръвното налягане постепенно се връща към изходните стойности. Не е наблюдавана т.н. „ребаунд“ хипертония. Понижаващите кръвното налягане ефекти на ирбесартан и тиазидните диуретици са адитивни. При пациенти, при които не е постигнат контрол при самостоятелното приложение на ирбесартан, добавянето на ниска доза хидрохлоротиазид (12,5 mg) към еднократния прием на ирбесартан, води до допълнително понижение на кръвното налягане от порядъка на 7-10/3-6 mm Hg (сistolно/диастолно), спрямо плацебо.

Ефикасността на Aprovel не се повлиява от възрастта или пола. Подобно на другите лекарствени продукти, повлияващи системата ренин-ангиотензин, пациентите с хипертония от черната раса се повлияват значително по-слабо при монотерапия с ирбесартан. При приложението на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно), антихипертензивният отговор при пациентите от черната раса е подобен на този, постигнат при пациентите от бялата раса.

Не е наблюдаван клинично значим ефект върху серумната концентрация на пикочната киселина или отделянето на пикочната киселина с урината.

Педиатрична популация

Понижението на кръвното налягане при прицелни титрирани дози на ирбесартан 0,5 mg/kg (ниска), 1,5 mg/kg (средна) и 4,5 mg/kg (висока) е проучено при 318 деца и юноши на възраст от 6 до 16 години с хипертония или с риск от хипертония (диабет, фамилна анамнеза за хипертония), за период от 3 седмици. В края на 3-седмичния период, средното понижение спрямо изходната стойност при първичната променлива за ефикасност, най-ниската стойност на систолното кръвно налягане в седнало положение (SeSBP), е била 11,7 mmHg (ниска доза), 9,3 mmHg (средна доза), 13,2 mmHg (висока доза). Не е установена значима разлика между тези дози. Коригираната средна промяна на най-ниската стойност на диастолното кръвно налягане в седнало положение (SeDBP) е както следва: 3,8 mmHg (ниска доза), 3,2 mmHg (средна доза), 5,6 mmHg (висока доза). През следващите две седмици, през които пациентите са рандомизирани отново да приемат или активен лекарствен продукт или плацебо, при пациентите от групата на плацебо е наблюдавано повишаване на SeSBP и SeDBP от порядъка на 2,4 и 2,0 mmHg, в сравнение с промяна от +0,1 и -0,3 mmHg, съответно при тези на всички дози ирбесартан (вж. точка 4.2).

Хипертония и диабет тип 2 с бъбречно заболяване

Клиничното изпитване на ирбесартан при диабетна нефропатия - "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" показва, че ирбесартан намалява прогресирането на бъбречното заболяване при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия. IDNT е двойнослепо, контролирано изпитване върху заболяемостта и смъртността, сравняващо Aprovel, амлодипин и плацебо. При 1 715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия ≥ 900 mg/ден и серумен креатинин 1,0-3,0 mg/dl, са оценени дългосрочните ефекти (средно 2,6 години) на Aprovel върху прогресирането на бъбречното заболяване и общата смъртност. Пациентите са титрирани от 75 mg като начална доза до 300 mg като поддържаща доза Aprovel, от 2,5 mg до 10 mg амлодипин или плацебо, в зависимост от поносимостта. Пациентите от всички групи на лечение са получавали от 2 до 4 антихипертензивни средства (напр., диуретици, бета блокери, алфа блокери) за постигане на предварително определената желана стойност на кръвното налягане от $\leq 135/85$ mmHg или понижение на систолното налягане с 10 mmHg, ако изходната стойност е > 160 mmHg. При 60% от пациентите от групата на плацебо, тази таргетна стойност на кръвното налягане е постигната, като резултатите са съответно 76% и 78% при групата на ирбесартан и амлодипин. В първичната комбинирана крайна точка ирбесартан значимо намалява относителния риск от удвояване на серумния креатинин, терминална бъбречна недостатъчност или обща смъртност. Приблизително 33% от пациентите от групата на ирбесартан са постигнали първичната комбинирана крайна точка по отношение на бъбречното заболяване, в сравнение с 39% и 41% при плацебо групата и групата на амлодипин [намаляване на относителния риск с 20% спрямо плацебо ($p = 0,024$) и намаляване на относителния риск с 23% спрямо амлодипин ($p = 0,006$)]. При анализ на отделните компоненти на първичната крайна точка, не е наблюдаван ефект върху общата смъртност, за разлика от наблюдаваното намаляване на случаите с терминална бъбречна недостатъчност и значимо намаляване на случаите с удвояване на серумния креатинин.

Направена е и оценка на ефекта от лечението в отделните подгрупи, групирани според пола, расата, възрастта, продължителността на диабета, изходните стойности на кръвното налягане, серумния креатинин и степента на отделяне на албумин. При подгрупите на жените и пациентите

от черната раса, които са представлявали съответно 32% и 26% от общата популация, не е наблюдаван благоприятен ефект върху бъбреците въпреки, че доверителните интервали не го изключват. По отношение на вторичната крайна точка, включваща фатални и нефатални сърдечно-съдови събития, не е наблюдавана разлика между трите групи в общата популация въпреки, че е наблюдавана повишена честота на нефатален инфаркт на миокарда при жените и понижена честота на нефатален инфаркт на миокарда при мъжете в групата на ирбесартан, спрямо групата на плацебо. Повишаване на честотата на нефатален инфаркт на миокарда и инсулт е наблюдавано при жените от групата на ирбесартан, спрямо тези от групата на амлодипин, докато случаите на хоспитализация в резултат на сърдечна недостатъчност са намалели в общата популация. Въпреки това, не е намерено точно обяснение на тези резултати при жените.

Проучването за ефектите на ирбесартан върху микроалбуминурията при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 - "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" показва, че ирбесартан 300 mg забавя прогресирането на изявената протеинурия при пациенти с микроалбуминурия. IRMA 2 е плацебо-контролирано, двойнослепо проучване върху заболяемостта при 590 пациенти с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg/ден) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин $\leq 1,5$ mg/dl при мъжете и $< 1,1$ mg/dl при жените). Проучването оценява дългосрочните ефекти (2 години) на Aprovel върху прогресията до клинично значима (изявена) протеинурия (степен на екскреция на албумин в урината (UAER) > 300 mg/ден и повишаване на UAER с най-малко 30% спрямо изходните стойности). Предварително определената желана стойност на кръвното налягане е $\leq 135/85$ mmHg. Допълнителни антихипертензивни средства (с изключение на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и дихидропиридинови калциеви блокери) са добавяни, при необходимост, за подпомагане постигането на предварително определеното желано кръвно налягане. Докато при всички групи на лечение са постигнати сходни стойности на кръвното налягане, при по-малко пациенти от групата на ирбесартан 300 mg (5,2%), в сравнение с плацебо (14,9%) или групата на ирбесартан 150 mg (9,7%) е постигната крайната точка по отношение на изявената протеинурия, показвайки редукция на относителния риск със 70% спрямо плацебо ($p = 0,0004$) при по-високата доза. Съпътстващо подобрение на скоростта на гломерулна филтрация (GFR) не е наблюдавано през първите три месеца от лечението. Забавяне на прогресията до клинично значима протеинурия е наблюдавано най-рано на третия месец и е продължило повече от 2 години. Регресия до нормоалбуминурия (< 30 mg/дневно) е наблюдавана по-често при групата на Aprovel 300 mg (34%), в сравнение с групата на плацебо (21%).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокатор при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, ирбесартан се абсорбира добре: проучванията върху абсолютната бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80%. Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на ирбесартан.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е около 96%, като свързването с компонентите на кръвните клетки е незначително. Обемът на разпределение е 53 - 93 литра.

Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от циркулиращата плазмена радиоактивност се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Основният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкуронид (около 6%). *In vitro* проучванията показват, че ирбесартан се окислява основно с помощта на цитохром P450 ензима CYP2C9; изоензима CYP3A4 има пренебрежимо малък ефект.

Линейност/нелинейност

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозовия диапазон от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза превишаваща 600 mg (два пъти по-висока от максималната препоръчителна доза) е наблюдавано по-малко от пропорционално повишаване на абсорбцията след перорално приложение; механизмът на това не е известен. Пикови плазмени концентрации се достигат 1,5 - 2 часа след перорално приложение. Общият телесен и бъбречен клирънс са съответно 157-176 и 3-3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението при схема с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено кумулиране на ирбесартан (< 20%). При едно проучване са наблюдавани малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не е наблюдавана разлика по отношение на елиминационния полуживот и кумулирането на ирбесартан. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан, също са малко по-високи при по-възрастни пациенти (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18-40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не се променя значително. Не е необходимо коригиране на дозата при хора в старческа възраст.

Елиминиране

Ирбесартан и неговите метаболити се елиминират както чрез жлъчката, така и чрез бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, около 20% от радиоактивността

се установява в урината, а останалата във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се отделя в урината като непроменен ирбесартан.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ирбесартан е оценена при 23 деца с хипертония след еднократно или многократно приложение на ирбесартан (2 mg/kg) до максимална дневна доза 150 mg, за четири седмици. От тези 23 деца, 21 са били годни за сравняване на фармакокинетиката с тази на възрастните (12 деца на възраст над 12 години, девет деца на възраст между 6 и 12 години). Резултатите показват, че C_{max} , AUC и скоростта на клирънс са сравними с тези, наблюдавани при възрастни, приемащи 150 mg ирбесартан дневно. Ограничено кумулиране на ирбесартан (18%) в плазмата е наблюдавано при многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно.

Бъбречно увреждане

При пациентите с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значимо. Ирбесартан не се отделя с помощта на хемодиализа.

Чернодробно увреждане

При пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значимо.

Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания за безопасност, приемът на високи дози ирбесартан е довел до понижение на параметрите, свързани с червените кръвни клетки. При много високи дози дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина) са причинени при плъхове и маймуни от рода макак, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на ирбесартан, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки. Това се счита за резултат от фармакологичното действие на ирбесартан с малка клинична значимост.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, фертилитета и репродуктивните способности не са били засегнати. Проучванията при животни с ирбесартан, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. При зайци, аборт или ранна резорбция са наблюдавани при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци. Проучванията при животни показват, че радиоизотопно маркираният ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден хидратиран
Прежелатинизирано царевично нишесте
Полоксамер 188

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена опаковка с 14 таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 28 таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 56 таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 98 таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 56 x 1 таблетки в PVC/PVDC/алуминий перфорирани еднородови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне или работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 август 1997 г.
Дата на последно подновяване: 27 август 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 300 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (irbesartan).

Помощно вещество с известно действие: 61,50 mg лактоза монохидрат на таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бяла до почти бяла, двойноизпъкнала, с овална форма, с вдлъбнато релефно изображение на сърце от едната страна и гравирено числото 2773 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Aprovel е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Той също така е показан и за лечение на бъбречно заболяване при възрастни пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 като част от схема за антихипертензивно лечение (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната препоръчителна начална и поддържаща доза е 150 mg веднъж дневно, със или без храна. Aprovel в доза от 150 mg веднъж дневно, обикновено води до по-добър 24 часов контрол на кръвното налягане, в сравнение със 75 mg. Въпреки това, може да се обмисли започване на лечението със 75 mg, особено при пациенти на хемодиализа или възрастни пациенти над 75 годишна възраст.

При пациенти, при които не е постигнат желания контрол с доза от 150 mg веднъж дневно, дозата на Aprovel може да бъде повишена до 300 mg, или да бъде добавено друго антихипертензивно средство (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). В частност, добавянето на диуретик, като хидрохлоротиазид е показало допълнителен ефект към този на Aprovel (вж. точка 4.5).

При хипертоници с диабет тип 2, лечението трябва да бъде започнато със 150 mg ирбесартан веднъж дневно и титрирано до 300 mg веднъж дневно, като предпочитана поддържаща доза за лечение на бъбречното заболяване.

Благоприятният ефект на Aprovel върху бъбреците при пациенти с хипертония и диабет тип 2 е установен с помощта на проучвания, при които ирбесартан е използван като допълнително лечение към други антихипертензивни средства, при необходимост, за достигане на желаното кръвно налягане (вж. точка 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. По-ниска начална доза (75 mg) трябва да се има предвид при пациентите, подложени на хемодиализа (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Старческа възраст

Въпреки че трябва да се обмисли започване на лечението със 75 mg при пациенти на възраст над 75 години, обикновено не се налага коригиране на дозата при хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Aprovel при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозирането не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

Едновременната употреба на Aprovel с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Намален вътресъдов обем: симптоматична хипотония, особено след първата доза може да възникне при пациенти с недостатъчен вътресъдов обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивно диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приема на Aprovel.

Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостерон системата. Въпреки, че това не е документирано при Aprovel, подобен ефект трябва да се очаква и при ангиотензин-II рецепторните антагонисти.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че Aprovel се прилага при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинина. Няма опит с приложението на Aprovel при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Хипертонични пациенти с диабет тип 2 и бъбречно заболяване: при направен анализ на проучването при пациенти с напреднало бъбречно заболяване е установено, че ефектите на ирбесартан върху бъбречните и сърдечно-съдови събития не са еднородни във всички подгрупи. Освен това, има данни за по-малък благоприятен ефект при жените и индивидите, които не са от бялата раса (вж. точка 5.1).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Хиперкалиемия: както при другите лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, хиперкалиемия може да възникне и по време на лечението с Aprovel, особено при наличието на бъбречно увреждане, значителна протеинурия поради диабетна нефропатия и/или сърдечна недостатъчност. Препоръчва се редовно проследяване на серумния калий при пациентите с риск (вж. точка 4.5).

Хипогликемия: Aprovel може да предизвика хипогликемия, особено при пациенти с диабет. При пациенти, лекувани с инсулин или антидиабетни средства, трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар. Когато е показано, може да се наложи коригиране на дозата на инсулин или на антидиабетните средства (вж. точка 4.5).

Интестинален ангиоедем:

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително Aprovel (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с Aprovel трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Литий: не се препоръчва комбинирането на литий и Aprovel (вж. точка 4.5).

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Ето защо, не се препоръчва употребата на Aprovel.

Общи: при пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.5). Както при останалите

антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Подобно на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, ирбесартан и другите ангиотензинови антагонисти изглежда са по-малко ефективни по отношение на понижаването на кръвното налягане при индивидите от черната раса, в сравнение с останалите, вероятно поради по-широко разпространение на ниско ниво на ренин при чернокожата популация с хипертония (вж. точка 5.1).

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с АПРАs. Когато се установи бременност, лечението с АПРАs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Педиатрична популация: ирбесартан е проучван при педиатрична популация на възраст от 6 до 16 години, но наличните данни са недостатъчни, за да се разшири употребата и при деца, до получаването на допълнителни данни (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

Помощни вещества:

Aprovel 300 mg таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Aprovel 300 mg таблетки съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици и други антихипертензивни средства: другите антихипертензивни средства може да повишат хипотензивните ефекти на ирбесартан; въпреки това, Aprovel е прилаган безопасно заедно с други антихипертензивни средства, като бета-блокери, дълго-действащи блокери на калциевите канали и тиазидни диуретици. Предшестващото лечение с висока доза диуретици, може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечението с Aprovel (вж. точка 4.4).

Продукти, съдържащи алискирен или АСЕ-инхибитори: данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин -ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици: въз основа на опита с употребата на други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий, поради което не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност, при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Ето защо, тази

комбинация не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на ACE инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увреждане на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодически след това.

Реваглинид: ирбесартан има потенциал да инхибира OATP1B1. В клинично проучване се съобщава, че ирбесартан повишава C_{max} и AUC на реваглинид (субстрат на OATP1B1) съответно с 1,8 пъти и 1,3 пъти, когато се прилага 1 час преди реваглинид. В друго проучване не се съобщава за съответно фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на двете лекарства. Поради това може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетното лекарство, като и на реваглинид (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, лекарственият продукт се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на AIIIRAs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIIRAs е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIIRAs. Когато се установи бременност, лечението с AIIIRAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIIRAs по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа, в случай, че AIPRAs са прилагани през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чиито майки са приемали AIPRAs, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като не е налична информация относно употребата на Aprovel по време на кърмене, Aprovel не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третиранни плъхове и тяхното потомство, до дозови нива, причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните свойства, не се очаква ирбесартан да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При плацебо-контролирани изпитвания при пациенти с хипертония, общата честота на нежеланите събития не е била различна при групата на ирбесартан (56,2%) и плацебо групата (56,5%). Преустановяване поради появата на клинични или лабораторни нежелани събития е наблюдавано по-рядко при пациенти, лекувани с ирбесартан (3,3%) отколкото при пациенти на плацебо (4,5%). Честотата на нежеланите събития не е била свързана с дозата (в препоръчителния дозов диапазон), пола, възрастта, расата или продължителността на лечението.

При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, са докладвани случаи на световъртеж в изправено положение и ортостатична хипотония при 0,5% от пациентите (т.е. нечесто), но по-често в сравнение с плацебо групата.

Следващата таблица представя нежеланите лекарствени реакции, докладвани при плацебо-контролирани изпитвания, при които 1 965 пациенти с хипертония са получавали ирбесартан. Термините, отбелязани със звезда (*) отговарят на нежелани реакции, докладвани допълнително при > 2% от пациентите с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, по-често от плацебо групата.

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Изброени са и нежеланите реакции, съобщени допълнително от постмаркетинговия опит. Тези нежелани реакции са получени от спонтанни съобщения.

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: анемия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система:

С неизвестна честота: реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария, анафилактична реакция, анафилактичен шок.

Нарушения на метаболизма и храненето:

С неизвестна честота: хиперкалиемия, хипогликемия

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, замайване при изправяне*
С неизвестна честота: световъртеж, главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта:

С неизвестна честота: шум в ушите

Сърдечни нарушения:

Нечести: тахикардия

Съдови нарушения:

Чести: ортостатична хипотония*
Нечести: зачервяване

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене/повръщане
Нечести: диария, диспепсия/киселини
Редки: интестинален ангиоедем
С неизвестна честота: нарушение във вкуса

Хепатобилиарни нарушения:

Нечести: жълтеница
С неизвестна честота: хепатит, нарушена чернодробна функция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

С неизвестна честота: левкоцитокластен васкулит

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: мускулно-скелетна болка*
С неизвестна честота: артралгия, миалгия (в някои случаи съпроводена с повишени плазмени нива на креатин киназата), мускулни крампи

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

С неизвестна честота: нарушена бъбречна функция, включително случаи на бъбречна недостатъчност при пациентите с риск (вж. точка 4.4)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: сексуална дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: умора
Нечести: болка в областта на гръдния кош

Изследвания:

Много чести: Хиперкалиемия* се наблюдава по-често при пациентите с диабет, лекувани с ирбесартан, в сравнение с плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 29,4% от пациентите от групата на ирбесартан 300 mg и при 22% от пациентите от групата на плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 46,3% от пациентите от групата на ирбесартан и при 26,3% от пациентите от групата на плацебо.

Чести: значително повишение на плазмената креатин киназа е наблюдавано често (1,7%) при лекуваните с ирбесартан пациенти. Нито един от тези случаи не е бил свързан с клинично проявени мускулноскелетни събития.
При 1,7% от пациентите с хипертония с напреднала диабетна нефропатия, лекувани с ирбесартан, е наблюдавано понижаване на хемоглобина*, което не е било клинично значимо.

Педиатрична популация:

В рандомизирано изпитване при 318 деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до 16 години, са наблюдавани следните нежелани реакции по време на 3-седмичната двойно-сляпа фаза: главоболие (7,9%), хипотония (2,2%), замаяност (1,9%), кашлица (0,9%). По време на 26-седмичния отворен период на това изпитване, най-често наблюдаваните отклонения в лабораторните показатели са били повишаване на креатинина (6,5%) и повишени стойности на СК при 2% от децата, приемащи лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Опитът при възрастни, експозирани на дози до 900 mg/дневно за 8 седмици не е показал наличието на токсичност. Най-вероятните прояви при предозиране са очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия при предозиране. Няма специфична информация по отношение на лечението при предозиране с Aprovel. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин-II антагонисти, самостоятелно
АТС код: C09C A04.

Механизъм на действие: ирбесартан е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II, медирано от AT₁ рецептора, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчителните дози. Ирбесартан не инхибира АСЕ (кининаза-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на своето действие.

Клинична ефикасност

Хипертония

Ирбесартан понижава кръвното налягане при минимална промяна на сърдечната честота. Понижаването на кръвното налягане е доза-зависимо при еднократен дневен прием с тенденция към достигане на плато при дози над 300 mg. Дози от 150-300 mg веднъж дневно, понижават кръвното налягане в легнало или изправено положение (в продължение на 24 часа от приема) със средно 8-13/5-8 mm Hg (сistolно/диастолно) повече, в сравнение с плацебо.

Максимално понижение на кръвното налягане се достига в рамките на 3-6 часа след приема, като антихипертензивното действие продължава най-малко 24 часа. На 24-ия час понижението на кръвното налягане е 60-70% от съответните стойности на максимален отговор по отношение на диастолното и систолното налягане при препоръчителните дози. Еднократният дневен прием на 150 mg води до стойности на най-ниския и среден 24 часов отговор, подобни на тези при приложение на същата доза, разделена на два отделни приема.

Понижаващият кръвното налягане ефект на Aprovel се проявява в рамките на 1-2 седмици, като максимален ефект настъпва 4-6 седмици след началото на лечението. Антихипертензивните ефекти се запазват при продължително лечение. След преустановяване на лечението, кръвното налягане постепенно се връща към изходните стойности. Не е наблюдавана т.н. „ребаунд“ хипертония. Понижаващите кръвното налягане ефекти на ирбесартан и тиазидните диуретици са адитивни. При пациенти, при които не е постигнат контрол при самостоятелното приложение на ирбесартан, добавянето на ниска доза хидрохлоротиазид (12,5 mg) към еднократния прием на ирбесартан, води до допълнително понижение на кръвното налягане от порядъка на 7-10/3-6 mm Hg (сistolно/диастолно), спрямо плацебо.

Ефикасността на Aprovel не се повлиява от възрастта или пола. Подобно на другите лекарствени продукти, повлияващи системата ренин-ангиотензин, пациентите с хипертония от черната раса се повлияват значително по-слабо при монотерапия с ирбесартан. При приложението на ирбесартан заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно), антихипертензивният отговор при пациентите от черната раса е подобен на този, постигнат при пациентите от бялата раса. Не е наблюдаван клинично значим ефект върху серумната концентрация на пикочната киселина или отделянето на пикочната киселина с урината.

Педиатрична популация

Понижението на кръвното налягане при прицелни титрирани дози на ирбесартан 0,5 mg/kg (ниска), 1,5 mg/kg (средна) и 4,5 mg/kg (висока) е проучено при 318 деца и юноши на възраст от 6 до 16 години с хипертония или с риск от хипертония (диабет, фамилна анамнеза за хипертония), за период от 3 седмици. В края на 3-седмичния период, средното понижение спрямо изходната стойност при първичната променлива за ефикасност, най-ниската стойност на систолното кръвно налягане в седнало положение (SeSBP), е била 11,7 mmHg (ниска доза), 9,3 mmHg (средна доза), 13,2 mmHg (висока доза). Не е установена значима разлика между тези дози. Коригираната средна промяна на най-ниската стойност на диастолното кръвно налягане в седнало положение (SeDBP) е както следва: 3,8 mmHg (ниска доза), 3,2 mmHg (средна доза), 5,6 mmHg (висока доза). През следващите две седмици, през които пациентите са рандомизирани отново да приемат или активен лекарствен продукт или плацебо, при пациентите от групата на плацебо е наблюдавано повишаване на SeSBP и SeDBP от порядъка на 2,4 и 2,0 mmHg, в сравнение с промяна от +0,1 и -0,3 mmHg, съответно при тези на всички дози ирбесартан (вж. точка 4.2).

Хипертония и диабет тип 2 с бъбречно заболяване

Клиничното изпитване на ирбесартан при диабетна нефропатия - "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" показва, че ирбесартан намалява прогресирането на бъбречното заболяване при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия. IDNT е двойнослепо, контролирано изпитване върху заболяемостта и смъртността, сравняващо Aprovel, амлодипин и плацебо. При 1 715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия ≥ 900 mg/ден и серумен креатинин 1,0-3,0 mg/dl, са оценени дългосрочните ефекти (средно 2,6 години) на Aprovel върху прогресирането на бъбречното заболяване и общата смъртност. Пациентите са титрирани от 75 mg като начална доза до 300 mg като поддържаща доза Aprovel, от 2,5 mg до 10 mg амлодипин или плацебо, в зависимост от поносимостта. Пациентите от всички групи на лечение са получавали от 2 до 4 антихипертензивни средства (напр., диуретици, бета блокери, алфа блокери) за постигане на предварително определената желана стойност на кръвното налягане от $\leq 135/85$ mmHg или понижение на систолното налягане с 10 mmHg, ако изходната стойност е > 160 mmHg. При 60% от пациентите от групата на плацебо, тази таргетна стойност на кръвното налягане е постигната, като резултатите са съответно 76% и 78% при групата на ирбесартан и амлодипин. В първичната комбинирана крайна точка ирбесартан значимо намалява относителния риск от удвояване на серумния креатинин, терминална бъбречна недостатъчност или обща смъртност. Приблизително 33% от пациентите от групата на ирбесартан са постигнали първичната комбинирана крайна точка по отношение на бъбречното заболяване, в сравнение с 39% и 41% при плацебо групата и групата на амлодипин [намаляване на относителния риск с 20% спрямо плацебо ($p = 0,024$) и намаляване на относителния риск с 23% спрямо амлодипин ($p = 0,006$)]. При анализ на отделните компоненти на първичната крайна точка, не е наблюдаван ефект върху общата смъртност, за разлика от наблюдаваното намаляване на случаите с терминална бъбречна недостатъчност и значимо намаляване на случаите с удвояване на серумния креатинин.

Направена е и оценка на ефекта от лечението в отделните подгрупи, групирани според пола, расата, възрастта, продължителността на диабета, изходните стойности на кръвното налягане, серумния креатинин и степента на отделяне на албумин. При подгрупите на жените и пациентите от черната раса, които са представлявали съответно 32% и 26% от общата популация, не е наблюдаван благоприятен ефект върху бъбреците въпреки, че доверителните интервали не го

изключват. По отношение на вторичната крайна точка, включваща фатални и нефатални сърдечно-съдови събития, не е наблюдавана разлика между трите групи в общата популация въпреки, че е наблюдавана повишена честота на нефатален инфаркт на миокарда при жените и понижена честота на нефатален инфаркт на миокарда при мъжете в групата на ирбесартан, спрямо групата на плацебо. Повишаване на честотата на нефатален инфаркт на миокарда и инсулт е наблюдавано при жените от групата на ирбесартан, спрямо тези от групата на амлодипин, докато случаите на хоспитализация в резултат на сърдечна недостатъчност са намалели в общата популация. Въпреки това, не е намерено точно обяснение на тези резултати при жените.

Проучването за ефектите на ирбесартан върху микроалбуминурията при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 - "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" показва, че ирбесартан 300 mg забавя прогресирането на изявената протеинурия при пациенти с микроалбуминурия. IRMA 2 е плацебо-контролирано, двойносляпо проучване върху заболяемостта при 590 пациенти с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg/ден) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин $\leq 1,5$ mg/dl при мъжете и $< 1,1$ mg/dl при жените). Проучването оценява дългосрочните ефекти (2 години) на Aprovel върху прогресията до клинично значима (изявена) протеинурия (степен на екскреция на албумин в урината (UAER) > 300 mg/ден и повишаване на UAER с най-малко 30% спрямо изходните стойности). Предварително определената желана стойност на кръвното налягане е $\leq 135/85$ mmHg. Допълнителни антихипертензивни средства (с изключение на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и дихидропиридинови калциеви блокери) са добавяни, при необходимост, за подпомагане постигането на предварително определеното желано кръвно налягане. Докато при всички групи на лечение са постигнати сходни стойности на кръвното налягане, при по-малко пациенти от групата на ирбесартан 300 mg (5,2%), в сравнение с плацебо (14,9%) или групата на ирбесартан 150 mg (9,7%) е постигната крайната точка по отношение на изявената протеинурия, показвайки редукция на относителния риск със 70% спрямо плацебо ($p = 0,0004$) при по-високата доза. Съпътстващо подобрене на скоростта на гломерулна филтрация (GFR) не е наблюдавано през първите три месеца от лечението. Забавяне на прогресията до клинично значима протеинурия е наблюдавано най-рано на третия месец и е продължило повече от 2 години. Регресия до нормоалбуминурия (< 30 mg/дневно) е наблюдавана по-често при групата на Aprovel 300 mg (34%), в сравнение с групата на плацебо (21%).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, ирбесартан се абсорбира добре: проучванията върху абсолютната бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80%. Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на ирбесартан.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е около 96%, като свързването с компонентите на кръвните клетки е незначително. Обемът на разпределение е 53 - 93 литра.

Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от циркулиращата плазмена радиоактивност се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Основният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкуронид (около 6%). *In vitro* проучванията показват, че ирбесартан се окислява основно с помощта на цитохром P450 ензима CYP2C9; изоензима CYP3A4 има пренебрежимо малък ефект.

Линейност/нелинейност

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозовия диапазон от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза превишаваща 600 mg (два пъти по-висока от максималната препоръчителна доза) е наблюдавано по-малко от пропорционално повишаване на абсорбцията след перорално приложение; механизмът на това не е известен. Пикови плазмени концентрации се достигат 1,5 - 2 часа след перорално приложение. Общият телесен и бъбречен клирънс са съответно 157-176 и 3-3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11-15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението при схема с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено кумулиране на ирбесартан (< 20%). При едно проучване са наблюдавани малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не е наблюдавана разлика по отношение на елиминационния полуживот и кумулирането на ирбесартан. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан, също са малко по-високи при по-възрастни пациенти (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18-40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не се променя значително. Не е необходимо коригиране на дозата при хора в старческа възраст.

Елиминиране

Ирбесартан и неговите метаболити се елиминират както чрез жлъчката, така и чрез бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, около 20% от радиоактивността се установява в урината, а останалата във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се отделя в урината като непроменен ирбесартан.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ирбесартан е оценена при 23 деца с хипертония след еднократно или многократно приложение на ирбесартан (2 mg/kg) до максимална дневна доза 150 mg, за четири седмици. От тези 23 деца, 21 са били годни за сравняване на фармакокинетиката с тази на възрастните (12 деца на възраст над 12 години, девет деца на възраст между 6 и 12 години). Резултатите показват, че C_{max} , AUC и скоростта на клирънс са сравними с тези, наблюдавани при възрастни, приемащи 150 mg ирбесартан дневно. Ограничено кумулиране на ирбесартан (18%) в плазмата е наблюдавано при многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно.

Бъбречно увреждане

При пациентите с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значимо. Ирбесартан не се отделя с помощта на хемодиализа.

Чернодробно увреждане

При пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значимо.

Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания за безопасност, приемът на високи дози ирбесартан е довел до понижение на параметрите, свързани с червените кръвни клетки. При много високи дози дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина) са причинени при плъхове и маймуни от рода макак, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на ирбесартан, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки. Това се счита за резултат от фармакологичното действие на ирбесартан с малка клинична значимост.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, фертилитета и репродуктивните способности не са били засегнати. Проучванията при животни с ирбесартан, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. При зайци, аборт или ранна резорбция са наблюдавани при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци. Проучванията при животни показват, че радиоизотопно маркираният ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден хидратиран
Прежелатинизирано царевично нишесте
Полоксамер 188

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена опаковка с 14 таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 28 таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 56 таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 98 таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 56 x 1 таблетки в PVC/PVDC/алуминий перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне или работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 август 1997 г.

Дата на последно подновяване: 27 август 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 75 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg ирбесартан (irbesartan).

Помощно вещество с известно действие: 25,50 mg лактоза монохидрат на филмирана таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до почти бяла, двойно-изпъкнала, с овална форма, с вдлъбнато релефно изображение на сърце от едната страна и гравирено числото 2871 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Aprovel е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Той също така е показан и за лечение на бъбречно заболяване при възрастни пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 като част от схема за антихипертензивно лечение (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната препоръчителна начална и поддържаща доза е 150 mg веднъж дневно, със или без храна. Aprovel в доза от 150 mg веднъж дневно, обикновено води до по-добър 24 часов контрол на кръвното налягане, в сравнение със 75 mg. Въпреки това, може да се обмисли започване на лечението със 75 mg, особено при пациенти на хемодиализа или възрастни пациенти над 75 годишна възраст.

При пациенти, при които не е постигнат желаните контрол с доза от 150 mg веднъж дневно, дозата на Aprovel може да бъде повишена до 300 mg, или да бъде добавено друго антихипертензивно средство (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). В частност, добавянето на диуретик, като хидрохлоротиазид е показало допълнителен ефект към този на Aprovel (вж. точка 4.5).

При хипертоници с диабет тип 2, лечението трябва да бъде започнато със 150 mg ирбесартан веднъж дневно и титрирано до 300 mg веднъж дневно, като предпочитана поддържаща доза за лечение на бъбречното заболяване.

Благоприятният ефект на Aprovel върху бъбреците при пациенти с хипертония и диабет тип 2 е установен с помощта на проучвания, при които ирбесартан е използван като допълнително лечение към други антихипертензивни средства, при необходимост, за достигане на желаното кръвно налягане (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. По-ниска начална доза (75 mg) трябва да се има предвид при пациентите, подложени на хемодиализа (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Старческа възраст

Въпреки че трябва да се обмисли започване на лечението със 75 mg при пациенти на възраст над 75 години, обикновено не се налага коригиране на дозата при хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Aprovel при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

Едновременната употреба на Aprovel с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1)..

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Намален вътресъдов обем: симптоматична хипотония, особено след първата доза може да възникне при пациенти с недостатъчен вътресъдов обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивно диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приема на Aprovel.

Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостерон системата. Въпреки, че това не е документирано при Aprovel, подобен ефект трябва да се очаква и при ангиотензин-II рецепторните антагонисти.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че Aprovel се прилага при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодически проследяване на серумните нива на калий

и креатинина. Няма опит с приложението на Aprovel при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Хипертонични пациенти с диабет тип 2 и бъбречно заболяване: при направен анализ на проучването при пациенти с напреднало бъбречно заболяване е установено, че ефектите на ирбесартан върху бъбречните и сърдечно-съдови събития не са еднородни във всички подгрупи. Освен това, има данни за по-малък благоприятен ефект при жените и индивидите, които не са от бялата раса (вж. точка 5.1).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС): има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия..

Хиперкалиемия: както при другите лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, хиперкалиемия може да възникне и по време на лечението с Aprovel, особено при наличието на бъбречно увреждане, значителна протеинурия поради диабетна нефропатия и/или сърдечна недостатъчност. Препоръчва се редовно проследяване на серумния калий при пациентите с риск (вж. точка 4.5).

Хипогликемия: Aprovel може да предизвика хипогликемия, особено при пациенти с диабет. При пациенти, лекувани с инсулин или антидиабетни средства, трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар. Когато е показано, може да се наложи коригиране на дозата инсулин или на антидиабетните средства (вж. точка 4.5).

Интестинален ангиоедем:

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително Aprovel (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с Aprovel трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Литий: не се препоръчва комбинирането на литий и Aprovel (вж. точка 4.5).

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Ето защо, не се препоръчва употребата на Aprovel.

Общи: при пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II

рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.5). Както при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Подобно на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, ирбесартан и другите ангиотензинови антагонисти изглежда са по-малко ефективни по отношение на понижаването на кръвното налягане при индивидите от черната раса, в сравнение с останалите, вероятно поради по-широко разпространение на ниско ниво на ренин при чернокожата популация с хипертония (вж. точка 5.1).

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIAs. Когато се установи бременност, лечението с AIIAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Педиатрична популация: ирбесартан е проучван при педиатрична популация на възраст от 6 до 16 години, но наличните данни са недостатъчни, за да се разшири употребата и при деца, до получаването на допълнителни данни (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

Помощни вещества:

Arprovel 75 mg филмирани таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Arprovel 75 mg филмирани таблетки съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици и други антихипертензивни средства: другите антихипертензивни средства може да повишат хипотензивните ефекти на ирбесартан; въпреки това, Arprovel е прилаган безопасно заедно с други антихипертензивни средства, като бета-блокери, дълго-действащи блокери на калциевите канали и тиазидни диуретици. Предшестващото лечение с висока доза диуретици, може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечението с Arprovel (вж. точка 4.4).

Продукти, съдържащи алискирен и АСЕ инхибитори: данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин -ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици: въз основа на опита с употребата на други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий, поради което не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност, при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Ето защо, тази

комбинация не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на ACE инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увреждане на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодически след това.

Реваглинид: ирбесартан има потенциал да инхибира OATP1B1. В клинично проучване се съобщава, че ирбесартан повишава C_{max} и AUC на реваглинид (субстрат на OATP1B1) съответно с 1,8 пъти и 1,3 пъти, когато се прилага 1 час преди реваглинид. В друго проучване не се съобщава за съответно фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на двете лекарства. Поради това може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетното лекарство, като и на реваглинид (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, лекарственият продукт се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на AIIIRAs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIIRAs е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIIRAs. Когато се установи бременност, лечението с AIIIRAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIIRAs по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа, в случай, че AIPRAs са прилагани през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чиито майки са приемали AIPRAs, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като не е налична информация относно употребата на Aprovel по време на кърмене, Aprovel не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третирани плъхове и тяхното потомство, до дозови нива, причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните свойства, не се очаква ирбесартан да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При плацебо-контролирани изпитвания при пациенти с хипертония, общата честота на нежеланите събития не е била различна при групата на ирбесартан (56,2%) и плацебо групата (56,5%).

Преустановяване поради появата на клинични или лабораторни нежелани събития е наблюдавано по-рядко при пациенти, лекувани с ирбесартан (3,3%) отколкото при пациенти на плацебо (4,5%). Честотата на нежеланите събития не е била свързана с дозата (в препоръчителния дозов диапазон), пола, възрастта, расата или продължителността на лечението.

При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, са докладвани случаи на световъртеж в изправено положение и ортостатична хипотония при 0,5% от пациентите (т.е. нечесто), но по-често в сравнение с плацебо групата.

Следващата таблица представя нежеланите лекарствени реакции, докладвани при плацебо-контролирани изпитвания, при които 1 965 пациенти с хипертония са получавали ирбесартан. Термините, отбелязани със звезда (*) отговарят на нежелани реакции, докладвани допълнително при > 2% от пациентите с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, по-често от плацебо групата.

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Изброени са и нежеланите реакции, съобщени допълнително от постмаркетинговия опит. Тези нежелани реакции са получени от спонтанни съобщения.

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: анемия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система:

С неизвестна честота: реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария, анафилактична реакция, анафилактичен шок.

Нарушения на метаболизма и храненето:

С неизвестна честота: хиперкалиемия, хипогликемия

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, замайване при изправяне*
С неизвестна честота: световъртеж, главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта:

С неизвестна честота: шум в ушите

Сърдечни нарушения:

Нечести: тахикардия

Съдови нарушения:

Чести: ортостатична хипотония*
Нечести: зачервяване

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене/повръщане
Нечести: диария, диспепсия/киселини
Редки: интестинален ангиоедем
С неизвестна честота: нарушение във вкуса

Хепатобилиарни нарушения:

Нечести: жълтеница
С неизвестна честота: хепатит, нарушена чернодробна функция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

С неизвестна честота: левкоцитокластен васкулит

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: мускулно-скелетна болка*

С неизвестна честота: артралгия, миалгия (в някои случаи съпроводена с повишени плазмени нива на креатин киназата), мускулни крампи

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

С неизвестна честота: нарушена бъбречна функция, включително случаи на бъбречна недостатъчност при пациентите с риск (вж. точка 4.4)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: сексуална дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: умора

Нечести: болка в областта на гръдния кош

Изследвания:

Много чести: Хиперкалиемия* се наблюдава по-често при пациентите с диабет, лекувани с ирбесартан, в сравнение с плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 29,4% от пациентите от групата на ирбесартан 300 mg и при 22% от пациентите от групата на плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 46,3% от пациентите от групата на ирбесартан и при 26,3% от пациентите от групата на плацебо.

Чести: значително повишение на плазмената креатин киназа е наблюдавано често (1,7%) при лекуваните с ирбесартан пациенти. Нито един от тези случаи не е бил свързан с клинично проявени мускуло-скелетни събития. При 1,7% от пациентите с хипертония с напреднала диабетна нефропатия, лекувани с ирбесартан, е наблюдавано понижаване на хемоглобина*, което не е било клинично значимо.

Педиатрична популация

В рандомизирано изпитване при 318 деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до 16 години, са наблюдавани следните нежелани реакции по време на 3-седмичната двойно-сляпа фаза: главоболие (7,9%), хипотония (2,2%), замаяност (1,9%), кашлица (0,9%). По време на 26-седмичния отворен период на това изпитване, най-често наблюдаваните отклонения в лабораторните показатели са били повишаване на креатинина (6,5%) и повишени стойности на СК при 2% от децата, приемащи лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Опитът при възрастни, експозирани на дози до 900 mg/дневно за 8 седмици не е показал наличието на токсичност. Най-вероятните прояви при предозиране са очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия при предозиране. Няма специфична информация

по отношение на лечението при предозиране с Aprovel. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин-II антагонисти, самостоятелно

АТС код: C09C A04.

Механизъм на действие: ирбесартан е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II, медирано от AT₁ рецептора, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчителните дози. Ирбесартан не инхибира АСЕ (кининаза-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на своето действие.

Клинична ефикасност

Хипертония

Ирбесартан понижава кръвното налягане при минимална промяна на сърдечната честота. Понижаването на кръвното налягане е доза-зависимо при еднократен дневен прием с тенденция към достигане на плато при дози над 300 mg. Дози от 150-300 mg веднъж дневно, понижават кръвното налягане в легнало или изправено положение (в продължение на 24 часа от приема) със средно 8-13/5-8 mm Hg (систолично/диастолично) повече, в сравнение с плацебо.

Максимално понижение на кръвното налягане се достига в рамките на 3-6 часа след приема, като антихипертензивното действие продължава най-малко 24 часа. На 24-ия час понижението на кръвното налягане е 60-70% от съответните стойности на максимален отговор по отношение на диастоличното и систоличното налягане при препоръчителните дози. Еднократният дневен прием на 150 mg води до стойности на най-ниския и среден 24 часов отговор, подобни на тези при приложение на същата доза, разделена на два отделни приема.

Понижаващият кръвното налягане ефект на Aprovel се проявява в рамките на 1-2 седмици, като максимален ефект настъпва 4-6 седмици след началото на лечението. Антихипертензивните ефекти се запазват при продължително лечение. След преустановяване на лечението, кръвното налягане постепенно се връща към изходните стойности. Не е наблюдавана т.н. „ребаунд“ хипертония. Понижаващите кръвното налягане ефекти на ирбесартан и тиазидните диуретици са адитивни. При пациенти, при които не е постигнат контрол при самостоятелното приложение на ирбесартан, добавянето на ниска доза хидрохлоротиазид (12,5 mg) към еднократния прием на ирбесартан, води до допълнително понижение на кръвното налягане от порядъка на 7-10/3-6 mm Hg (систолично/диастолично), спрямо плацебо.

Ефикасността на Aprovel не се повлиява от възрастта или пола. Подобно на другите лекарствени продукти, повлияващи системата ренин-ангиотензин, пациентите с хипертония от черната раса се повлияват значително по-слабо при монотерапия с ирбесартан. При приложението на ирбесартан

заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно), антихипертензивният отговор при пациентите от черната раса е подобен на този, постигнат при пациентите от бялата раса. Не е наблюдаван клинично значим ефект върху серумната концентрация на пикочната киселина или отделянето на пикочната киселина с урината.

Педиатрична популация

Понижението на кръвното налягане при прицелни титрирани дози на ирбесартан 0,5 mg/kg (ниска), 1,5 mg/kg (средна) и 4,5 mg/kg (висока) е проучено при 318 деца и юноши на възраст от 6 до 16 години с хипертония или с риск от хиретония (диабет, фамилна анамнеза за хипертония), за период от 3 седмици. В края на 3-седмичния период, средното понижение спрямо изходната стойност при първичната променлива за ефикасност, най-ниската стойност на систолното кръвно налягане в седнало положение (SeSBP), е била 11,7 mmHg (ниска доза), 9,3 mmHg (средна доза), 13,2 mmHg (висока доза). Не е установена значима разлика между тези дози. Коригираната средна промяна на най-ниската стойност на диастолното кръвно налягане в седнало положение (SeDBP) е както следва: 3,8 mmHg (ниска доза), 3,2 mmHg (средна доза), 5,6 mmHg (висока доза). През следващите две седмици, през които пациентите са рандомизирани отново да приемат или активен лекарствен продукт или плацебо, при пациентите от групата на плацебо е наблюдавано повишаване на SeSBP и SeDBP от порядъка на 2,4 и 2,0 mmHg, в сравнение с промяна от +0,1 и -0,3 mmHg, съответно при тези на всички дози ирбесартан (вж. точка 4.2).

Хипертония и диабет тип 2 с бъбречно заболяване

Клиничното изпитване на ирбесартан при диабетна нефропатия - “Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” показва, че ирбесартан намалява прогресирането на бъбречното заболяване при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия. IDNT е двойнослепо, контролирано изпитване върху заболяемостта и смъртността, сравняващо Aprovel, амлодипин и плацебо. При 1 715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия ≥ 900 mg/ден и серумен креатинин 1,0-3,0 mg/dl, са оценени дългосрочните ефекти (средно 2,6 години) на Aprovel върху прогресирането на бъбречното заболяване и общата смъртност. Пациентите са титрирани от 75 mg като начална доза до 300 mg като поддържаща доза Aprovel, от 2,5 mg до 10 mg амлодипин или плацебо, в зависимост от поносимостта. Пациентите от всички групи на лечение са получавали от 2 до 4 антихипертензивни средства (напр., диуретици, бета блокери, алфа блокери) за постигане на предварително определената желана стойност на кръвното налягане от $\leq 135/85$ mmHg или понижение на систолното налягане с 10 mmHg, ако изходната стойност е > 160 mmHg. При 60% от пациентите от групата на плацебо, тази таргетна стойност на кръвното налягане е постигната, като резултатите са съответно 76% и 78% при групата на ирбесартан и амлодипин. В първичната комбинирана крайна точка ирбесартан значимо намалява относителния риск от удвояване на серумния креатинин, терминална бъбречна недостатъчност или обща смъртност. Приблизително 33% от пациентите от групата на ирбесартан са постигнали първичната комбинирана крайна точка по отношение на бъбречното заболяване, в сравнение с 39% и 41% при плацебо групата и групата на амлодипин [намаляване на относителния риск с 20% спрямо плацебо ($p = 0,024$) и намаляване на относителния риск с 23% спрямо амлодипин ($p = 0,006$)]. При анализ на отделните компоненти на първичната крайна точка, не е наблюдаван ефект върху общата смъртност, за разлика от наблюдаваното намаляване на случаите с терминална бъбречна недостатъчност и значимо намаляване на случаите с удвояване на серумния креатинин.

Направена е и оценка на ефекта от лечението в отделните подгрупи, групирани според пола, расата, възрастта, продължителността на диабета, изходните стойности на кръвното налягане, серумния креатинин и степента на отделяне на албумин. При подгрупите на жените и пациентите от черната раса, които са представлявали съответно 32% и 26% от общата популация, не е наблюдаван благоприятен ефект върху бъбреците въпреки, че доверителните интервали не го изключват. По отношение на вторичната крайна точка, включваща фатални и нефатални сърдечно-съдови събития, не е наблюдавана разлика между трите групи в общата популация въпреки, че е наблюдавана повишена честота на нефатален инфаркт на миокарда при жените и понижена честота

на нефатален инфаркт на миокарда при мъжете в групата на ирбесартан, спрямо групата на плацебо. Повишаване на честотата на нефатален инфаркт на миокарда и инсулт е наблюдавано при жените от групата на ирбесартан, спрямо тези от групата на амлодипин, докато случаите на хоспитализация в резултат на сърдечна недостатъчност са намалели в общата популация. Въпреки това, не е намерено точно обяснение на тези резултати при жените.

Проучването за ефектите на ирбесартан върху микроалбуминурията при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 - “Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” показва, че ирбесартан 300 mg забавя прогресирането на изявената протеинурия при пациенти с микроалбуминурия. IRMA 2 е плацебо-контролирано, двойносляпо проучване върху заболяемостта при 590 пациенти с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg/ден) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин $\leq 1,5$ mg/dl при мъжете и $< 1,1$ mg/dl при жените). Проучването оценява дългосрочните ефекти (2 години) на Aprovel върху прогресията до клинично значима (изявена) протеинурия (степен на екскреция на албумин в урината (UAER) > 300 mg/ден и повишаване на UAER с най-малко 30% спрямо изходните стойности). Предварително определената желана стойност на кръвното налягане е $\leq 135/85$ mmHg. Допълнителни антихипертензивни средства (с изключение на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и дихидропиридинови калциеви блокери) са добавяни, при необходимост, за подпомагане постигането на предварително определеното желано кръвно налягане. Докато при всички групи на лечение са постигнати сходни стойности на кръвното налягане, при по-малко пациенти от групата на ирбесартан 300 mg (5,2%), в сравнение с плацебо (14,9%) или групата на ирбесартан 150 mg (9,7%) е постигната крайната точка по отношение на изявената протеинурия, показвайки редуция на относителния риск със 70% спрямо плацебо ($p = 0,0004$) при по-високата доза. Съпътстващо подобрене на скоростта на гломерулна филтрация (GFR) не е наблюдавано през първите три месеца от лечението. Забавяне на прогресията до клинично значима протеинурия е наблюдавано най-рано на третия месец и е продължило повече от 2 години. Регресия до нормоалбуминурия (< 30 mg/дневно) е наблюдавана по-често при групата на Aprovel 300 mg (34%), в сравнение с групата на плацебо (21%).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер. ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери. ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-

съдовата смърт, така и инсулът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, ирбесартан се абсорбира добре: проучванията върху абсолютната бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80%. Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на ирбесартан.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е около 96%, като свързването с компонентите на кръвните клетки е незначително. Обемът на разпределение е 53 - 93 литра.

Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от циркулиращата плазмена радиоактивност се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Основният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкуронид (около 6%). *In vitro* проучванията показват, че ирбесартан се окислява основно с помощта на цитохром P450 ензима CYP2C9; изоензима CYP3A4 има пренебрежимо малък ефект.

Линейност/нелинейност

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозовия диапазон от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза превишаваща 600 mg (два пъти по-висока от максималната препоръчителна доза) е наблюдавано по-малко от пропорционално повишаване на абсорбцията след перорално приложение; механизмът на това не е известен. Пикови плазмени концентрации се достигат 1,5 - 2 часа след перорално приложение. Общият телесен и бъбречен клирънс са съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11 - 15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението при схема с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено кумулиране на ирбесартан (< 20%). При едно проучване са наблюдавани малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не е наблюдавана разлика по отношение на елиминационния полуживот и кумулирането на ирбесартан. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан, също са малко по-високи при по-възрастни пациенти (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не се променя значително. Не е необходимо коригиране на дозата при хора в старческа възраст.

Елиминиране

Ирбесартан и неговите метаболити се елиминират както чрез жлъчката, така и чрез бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, около 20% от радиоактивността се установява в урината, а останалата във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се отделя в урината като непроменен ирбесартан.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ирбесартан е оценена при 23 деца с хипертония след еднократно или многократно приложение на ирбесартан (2 mg/kg) до максимална дневна доза 150 mg, за четири седмици. От тези 23 деца, 21 са били годни за сравняване на фармакокинетиката с тази на възрастните (12 деца на възраст над 12 години, девет деца на възраст между 6 и 12 години). Резултатите показват, че C_{max} , AUC и скоростта на клирънс са сравними с тези, наблюдавани при възрастни, приемащи 150 mg ирбесартан дневно. Ограничено кумулиране на ирбесартан (18%) в плазмата е наблюдавано при многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно.

Бъбречно увреждане

При пациентите с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значимо. Ирбесартан не се отделя с помощта на хемодиализа.

Чернодробно увреждане

При пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значимо.

Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания за безопасност, приемът на високи дози ирбесартан е довел до понижение на параметрите, свързани с червените кръвни клетки. При много високи дози дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина) са причинени при плъхове и маймуни от рода макак, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на ирбесартан, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки. Това се счита за резултат от фармакологичното действие на ирбесартан с малка клинична значимост.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, фертилитета и репродуктивните способности не са били засегнати. Проучванията при животни с ирбесартан, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. При зайци, аборт или ранна резорбция са наблюдавани при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци. Проучванията при животни показват, че радиоизотопно маркираният ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:
Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Хипромелоза
Силициев диоксид
Магнезиев стеарат.

Филмово покритие:
Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Титанов диоксид
Макрогол 3000
Карнаубски восък.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена опаковка с 14 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 28 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 30 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 56 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 84 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 90 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 98 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 56 x 1 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне или работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 август 1997 г.

Дата на последно подновяване: 27 август 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ирбесартан (irbesartan).

Помощно вещество с известно действие: 51,00 mg лактоза монохидрат на филмирана таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до почти бяла, двойно-изпъкнала, с овална форма, с вдлъбнато релефно изображение на сърце от едната страна и гравирено числото 2872 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Aprovel е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Той също така е показан и за лечение на бъбречно заболяване при възрастни пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 като част от схема за антихипертензивно лечение (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната препоръчителна начална и поддържаща доза е 150 mg веднъж дневно, със или без храна. Aprovel в доза от 150 mg веднъж дневно, обикновено води до по-добър 24 часов контрол на кръвното налягане, в сравнение със 75 mg. Въпреки това, може да се обмисли започване на лечението със 75 mg, особено при пациенти на хемодиализа или възрастни пациенти над 75 годишна възраст.

При пациенти, при които не е постигнат желания контрол с доза от 150 mg веднъж дневно, дозата на Aprovel може да бъде повишена до 300 mg, или да бъде добавено друго антихипертензивно средство (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). В частност, добавянето на диуретик, като хидрохлоротиазид е показало допълнителен ефект към този на Aprovel (вж. точка 4.5).

При хипертоници с диабет тип 2, лечението трябва да бъде започнато със 150 mg ирбесартан веднъж дневно и титрирано до 300 mg веднъж дневно, като предпочитана поддържаща доза за лечение на бъбречното заболяване.

Благоприятният ефект на Aprovel върху бъбреците при пациенти с хипертония и диабет тип 2 е установен с помощта на проучвания, при които ирбесартан е използван като допълнително лечение към други антихипертензивни средства, при необходимост, за достигане на желаното кръвно налягане (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. По-ниска начална доза (75 mg) трябва да се има предвид при пациентите, подложени на хемодиализа (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Старческа възраст

Въпреки че трябва да се обмисли започване на лечението със 75 mg при пациенти на възраст над 75 години, обикновено не се налага коригиране на дозата при хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Aprovel при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

Едновременната употреба на Aprovel с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1)..

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Намален вътресъдов обем: симптоматична хипотония, особено след първата доза може да възникне при пациенти с недостатъчен вътресъдов обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивно диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приема на Aprovel.

Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостерон системата. Въпреки, че това не е документирано при Aprovel, подобен ефект трябва да се очаква и при ангиотензин-II рецепторните антагонисти.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че Aprovel се прилага при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий

и креатинина. Няма опит с приложението на Aprovel при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Хипертонични пациенти с диабет тип 2 и бъбречно заболяване: при направен анализ на проучването при пациенти с напреднало бъбречно заболяване е установено, че ефектите на ирбесартан върху бъбречните и сърдечно-съдови събития не са еднородни във всички подгрупи. Освен това, има данни за по-малък благоприятен ефект при жените и индивидите, които не са от бялата раса (вж. точка 5.1).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС): има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Хиперкалиемия: както при другите лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, хиперкалиемия може да възникне и по време на лечението с Aprovel, особено при наличието на бъбречно увреждане, значителна протеинурия поради диабетна нефропатия и/или сърдечна недостатъчност. Препоръчва се редовно проследяване на серумния калий при пациентите с риск (вж. точка 4.5).

Хипогликемия: Aprovel може да предизвика хипогликемия, особено при пациенти с диабет. При пациенти, лекувани с инсулин или антидиабетни средства, трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар. Когато е показано, може да се наложи коригиране на дозата инсулин или на антидиабетните средства (вж. точка 4.5).

Интестинален ангиоедем:

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително Aprovel (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с Aprovel трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Литий: не се препоръчва комбинирането на литий и Aprovel (вж. точка 4.5).

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Ето защо, не се препоръчва употребата на Aprovel.

Общи: при пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II

рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.5). Както при останалите антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Подобно на инхибиторите на ангиотензин конвертирация ензим, ирбесартан и другите ангиотензинови антагонисти изглежда са по-малко ефективни по отношение на понижаването на кръвното налягане при индивидите от черната раса, в сравнение с останалите, вероятно поради по-широко разпространение на ниско ниво на ренин при чернокожата популация с хипертония (вж. точка 5.1).

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIAs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIAs. Когато се установи бременност, лечението с AIIAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Педиатрична популация: ирбесартан е проучван при педиатрична популация на възраст от 6 до 16 години, но наличните данни са недостатъчни, за да се разшири употребата и при деца, до получаването на допълнителни данни (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

Помощни вещества:

Arprovel 150 mg филмирани таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Arprovel 150 mg филмирани таблетки съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици и други антихипертензивни средства: другите антихипертензивни средства може да повишат хипотензивните ефекти на ирбесартан; въпреки това, Arprovel е прилаган безопасно заедно с други антихипертензивни средства, като бета-блокери, дълго-действащи блокери на калциевите канали и тиазидни диуретици. Предшестващото лечение с висока доза диуретици, може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечението с Arprovel (вж. точка 4.4).

Продукти, съдържащи алискирен и АСЕ-инхибитори: данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин -ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици: въз основа на опита с употребата на други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий, поради което не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност, при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Ето защо, тази

комбинация не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на ACE инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увреждане на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодически след това.

Реваглинид: ирбесартан има потенциал да инхибира OATP1B1. В клинично проучване се съобщава, че ирбесартан повишава C_{max} и AUC на реваглинид (субстрат на OATP1B1) съответно с 1,8 пъти и 1,3 пъти, когато се прилага 1 час преди реваглинид. В друго проучване не се съобщава за съответно фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на двете лекарства. Поради това може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетното лекарство, като и на реваглинид (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, лекарственият продукт се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на AIIIRAs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIIRAs е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIIRAs. Когато се установи бременност, лечението с AIIIRAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIIRAs по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа, в случай, че AIPRAs са прилагани през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чиито майки са приемали AIPRAs, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като не е налична информация относно употребата на Aprovel по време на кърмене, Aprovel не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третирани плъхове и тяхното потомство, до дозови нива, причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните свойства, не се очаква ирбесартан да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При плацебо-контролирани изпитвания при пациенти с хипертония, общата честота на нежеланите събития не е била различна при групата на ирбесартан (56,2%) и плацебо групата (56,5%).

Преустановяване поради появата на клинични или лабораторни нежелани събития е наблюдавано по-рядко при пациенти, лекувани с ирбесартан (3,3%) отколкото при пациенти на плацебо (4,5%). Честотата на нежеланите събития не е била свързана с дозата (в препоръчителния дозов диапазон), пола, възрастта, расата или продължителността на лечението.

При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, са докладвани случаи на световъртеж в изправено положение и ортостатична хипотония при 0,5% от пациентите (т.е. нечесто), но по-често в сравнение с плацебо групата.

Следващата таблица представя нежеланите лекарствени реакции, докладвани при плацебо-контролирани изпитвания, при които 1 965 пациенти с хипертония са получавали ирбесартан. Термините, отбелязани със звезда (*) отговарят на нежелани реакции, докладвани допълнително при > 2% от пациентите с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, по-често от плацебо групата.

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Изброени са и нежеланите реакции, съобщени допълнително от постмаркетинговия опит. Тези нежелани реакции са получени от спонтанни съобщения.

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: анемия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система:

С неизвестна честота: реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария, анафилактична реакция, анафилактичен шок.

Нарушения на метаболизма и храненето:

С неизвестна честота: хиперкалиемия, хипогликемия

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, замайване при изправяне*
С неизвестна честота: световъртеж, главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта:

С неизвестна честота: шум в ушите

Сърдечни нарушения:

Нечести: тахикардия

Съдови нарушения:

Чести: ортостатична хипотония*
Нечести: зачервяване

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене/повръщане
Нечести: диария, диспепсия/киселини
Редки: интестинален ангиоедем
С неизвестна честота: нарушение във вкуса

Хепатобилиарни нарушения:

Нечести: жълтеница
С неизвестна честота: хепатит, нарушена чернодробна функция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

С неизвестна честота: левкоцитокластен васкулит

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: мускулно-скелетна болка*

С неизвестна честота: артралгия, миалгия (в някои случаи съпроводена с повишени плазмени нива на креатин киназата), мускулни крампи

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

С неизвестна честота: нарушена бъбречна функция, включително случаи на бъбречна недостатъчност при пациентите с риск (вж. точка 4.4)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: сексуална дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: умора

Нечести: болка в областта на гръдния кош

Изследвания:

Много чести: Хиперкалиемия* се наблюдава по-често при пациентите с диабет, лекувани с ирбесартан, в сравнение с плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 29,4% от пациентите от групата на ирбесартан 300 mg и при 22% от пациентите от групата на плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 46,3% от пациентите от групата на ирбесартан и при 26,3% от пациентите от групата на плацебо.

Чести: значително повишение на плазмената креатин киназа е наблюдавано често (1,7%) при лекуваните с ирбесартан пациенти. Нито един от тези случаи не е бил свързан с клинично проявени мускуло-скелетни събития. При 1,7% от пациентите с хипертония с напреднала диабетна нефропатия, лекувани с ирбесартан, е наблюдавано понижаване на хемоглобина*, което не е било клинично значимо.

Педиатрична популация

В рандомизирано изпитване при 318 деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до 16 години, са наблюдавани следните нежелани реакции по време на 3-седмичната двойно-сляпа фаза: главоболие (7,9%), хипотония (2,2%), замаяност (1,9%), кашлица (0,9%). По време на 26-седмичния отворен период на това изпитване, най-често наблюдаваните отклонения в лабораторните показатели са били повишаване на креатинина (6,5%) и повишени стойности на СК при 2% от децата, приемащи лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Опитът при възрастни, експозирани на дози до 900 mg/дневно за 8 седмици не е показал наличието на токсичност. Най-вероятните прояви при предозиране са очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия при предозиране. Няма специфична информация

по отношение на лечението при предозиране с Aprovel. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин-II антагонисти, самостоятелно

АТС код: C09C A04.

Механизъм на действие: ирбесартан е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II, медирано от AT₁ рецептора, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчителните дози. Ирбесартан не инхибира АСЕ (кининаза-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на своето действие.

Клинична ефикасност

Хипертония

Ирбесартан понижава кръвното налягане при минимална промяна на сърдечната честота. Понижаването на кръвното налягане е доза-зависимо при еднократен дневен прием с тенденция към достигане на плато при дози над 300 mg. Дози от 150-300 mg веднъж дневно, понижават кръвното налягане в легнало или изправено положение (в продължение на 24 часа от приема) със средно 8-13/5-8 mm Hg (сistolно/диастолно) повече, в сравнение с плацебо.

Максимално понижение на кръвното налягане се достига в рамките на 3-6 часа след приема, като антихипертензивното действие продължава най-малко 24 часа. На 24-ия час понижението на кръвното налягане е 60-70% от съответните стойности на максимален отговор по отношение на диастолното и систолното налягане при препоръчителните дози. Еднократният дневен прием на 150 mg води до стойности на най-ниския и среден 24 часов отговор, подобни на тези при приложение на същата доза, разделена на два отделни приема.

Понижаващият кръвното налягане ефект на Aprovel се проявява в рамките на 1-2 седмици, като максимален ефект настъпва 4-6 седмици след началото на лечението. Антихипертензивните ефекти се запазват при продължително лечение. След преустановяване на лечението, кръвното налягане постепенно се връща към изходните стойности. Не е наблюдавана т.н. „ребаунд“ хипертония. Понижаващите кръвното налягане ефекти на ирбесартан и тиазидните диуретици са адитивни. При пациенти, при които не е постигнат контрол при самостоятелното приложение на ирбесартан, добавянето на ниска доза хидрохлоротиазид (12,5 mg) към еднократния прием на ирбесартан, води до допълнително понижение на кръвното налягане от порядъка на 7-10/3-6 mm Hg (сistolно/диастолно), спрямо плацебо.

Ефикасността на Aprovel не се повлиява от възрастта или пола. Подобно на другите лекарствени продукти, повлияващи системата ренин-ангиотензин, пациентите с хипертония от черната раса се повлияват значително по-слабо при монотерапия с ирбесартан. При приложението на ирбесартан

заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно), антихипертензивният отговор при пациентите от черната раса е подобен на този, постигнат при пациентите от бялата раса. Не е наблюдаван клинично значим ефект върху серумната концентрация на пикочната киселина или отделянето на пикочната киселина с урината.

Педиатрична популация

Понижението на кръвното налягане при прицелни титрирани дози на ирбесартан 0,5 mg/kg (ниска), 1,5 mg/kg (средна) и 4,5 mg/kg (висока) е проучено при 318 деца и юноши на възраст от 6 до 16 години с хипертония или с риск от хиретония (диабет, фамилна анамнеза за хипертония), за период от 3 седмици. В края на 3-седмичния период, средното понижение спрямо изходната стойност при първичната променлива за ефикасност, най-ниската стойност на систолното кръвно налягане в седнало положение (SeSBP), е била 11,7 mmHg (ниска доза), 9,3 mmHg (средна доза), 13,2 mmHg (висока доза). Не е установена значима разлика между тези дози. Коригираната средна промяна на най-ниската стойност на диастолното кръвно налягане в седнало положение (SeDBP) е както следва: 3,8 mmHg (ниска доза), 3,2 mmHg (средна доза), 5,6 mmHg (висока доза). През следващите две седмици, през които пациентите са рандомизирани отново да приемат или активен лекарствен продукт или плацебо, при пациентите от групата на плацебо е наблюдавано повишаване на SeSBP и SeDBP от порядъка на 2,4 и 2,0 mmHg, в сравнение с промяна от +0,1 и -0,3 mmHg, съответно при тези на всички дози ирбесартан (вж. точка 4.2).

Хипертония и диабет тип 2 с бъбречно заболяване

Клиничното изпитване на ирбесартан при диабетна нефропатия - “Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” показва, че ирбесартан намалява прогресирането на бъбречното заболяване при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия. IDNT е двойнослепо, контролирано изпитване върху заболяемостта и смъртността, сравняващо Aprovel, амлодипин и плацебо. При 1 715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия ≥ 900 mg/ден и серумен креатинин 1,0-3,0 mg/dl, са оценени дългосрочните ефекти (средно 2,6 години) на Aprovel върху прогресирането на бъбречното заболяване и общата смъртност. Пациентите са титрирани от 75 mg като начална доза до 300 mg като поддържаща доза Aprovel, от 2,5 mg до 10 mg амлодипин или плацебо, в зависимост от поносимостта. Пациентите от всички групи на лечение са получавали от 2 до 4 антихипертензивни средства (напр., диуретици, бета блокери, алфа блокери) за постигане на предварително определената желана стойност на кръвното налягане от $\leq 135/85$ mmHg или понижение на систолното налягане с 10 mmHg, ако изходната стойност е > 160 mmHg. При 60% от пациентите от групата на плацебо, тази таргетна стойност на кръвното налягане е постигната, като резултатите са съответно 76% и 78% при групата на ирбесартан и амлодипин. В първичната комбинирана крайна точка ирбесартан значимо намалява относителния риск от удвояване на серумния креатинин, терминална бъбречна недостатъчност или обща смъртност. Приблизително 33% от пациентите от групата на ирбесартан са постигнали първичната комбинирана крайна точка по отношение на бъбречното заболяване, в сравнение с 39% и 41% при плацебо групата и групата на амлодипин [намаляване на относителния риск с 20% спрямо плацебо ($p = 0,024$) и намаляване на относителния риск с 23% спрямо амлодипин ($p = 0,006$)]. При анализ на отделните компоненти на първичната крайна точка, не е наблюдаван ефект върху общата смъртност, за разлика от наблюдаваното намаляване на случаите с терминална бъбречна недостатъчност и значимо намаляване на случаите с удвояване на серумния креатинин.

Направена е и оценка на ефекта от лечението в отделните подгрупи, групирани според пола, расата, възрастта, продължителността на диабета, изходните стойности на кръвното налягане, серумния креатинин и степента на отделяне на албумин. При подгрупите на жените и пациентите от черната раса, които са представлявали съответно 32% и 26% от общата популация, не е наблюдаван благоприятен ефект върху бъбреците въпреки, че доверителните интервали не го изключват. По отношение на вторичната крайна точка, включваща фатални и нефатални сърдечно-съдови събития, не е наблюдавана разлика между трите групи в общата популация въпреки, че е наблюдавана повишена честота на нефатален инфаркт на миокарда при жените и понижена честота

на нефатален инфаркт на миокарда при мъжете в групата на ирбесартан, спрямо групата на плацебо. Повишаване на честотата на нефатален инфаркт на миокарда и инсулт е наблюдавано при жените от групата на ирбесартан, спрямо тези от групата на амлодипин, докато случаите на хоспитализация в резултат на сърдечна недостатъчност са намалели в общата популация. Въпреки това, не е намерено точно обяснение на тези резултати при жените.

Проучването за ефектите на ирбесартан върху микроалбуминурията при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 - “Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” показва, че ирбесартан 300 mg забавя прогресирането на изявената протеинурия при пациенти с микроалбуминурия. IRMA 2 е плацебо-контролирано, двойносляпо проучване върху заболяемостта при 590 пациенти с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg/ден) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин $\leq 1,5$ mg/dl при мъжете и $< 1,1$ mg/dl при жените). Проучването оценява дългосрочните ефекти (2 години) на Aprovel върху прогресията до клинично значима (изявена) протеинурия (степен на екскреция на албумин в урината (UAER) > 300 mg/ден и повишаване на UAER с най-малко 30% спрямо изходните стойности). Предварително определената желана стойност на кръвното налягане е $\leq 135/85$ mmHg. Допълнителни антихипертензивни средства (с изключение на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и дихидропиридинови калциеви блокери) са добавяни, при необходимост, за подпомагане постигането на предварително определеното желано кръвно налягане. Докато при всички групи на лечение са постигнати сходни стойности на кръвното налягане, при по-малко пациенти от групата на ирбесартан 300 mg (5,2%), в сравнение с плацебо (14,9%) или групата на ирбесартан 150 mg (9,7%) е постигната крайната точка по отношение на изявената протеинурия, показвайки редуция на относителния риск със 70% спрямо плацебо ($p = 0,0004$) при по-високата доза. Съпътстващо подобрене на скоростта на гломерулна филтрация (GFR) не е наблюдавано през първите три месеца от лечението. Забавяне на прогресията до клинично значима протеинурия е наблюдавано най-рано на третия месец и е продължило повече от 2 години. Регресия до нормоалбуминурия (< 30 mg/дневно) е наблюдавана по-често при групата на Aprovel 300 mg (34%), в сравнение с групата на плацебо (21%).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-

съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, ирбесартан се абсорбира добре: проучванията върху абсолютната бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80%. Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на ирбесартан.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е около 96%, като свързването с компонентите на кръвните клетки е незначително. Обемът на разпределение е 53 - 93 литра.

Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от циркулиращата плазмена радиоактивност се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Основният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкуронид (около 6%). *In vitro* проучванията показват, че ирбесартан се окислява основно с помощта на цитохром P450 ензима CYP2C9; изоензима CYP3A4 има пренебрежимо малък ефект.

Линейност/нелинейност

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозовия диапазон от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза превишаваща 600 mg (два пъти по-висока от максималната препоръчителна доза) е наблюдавано по-малко от пропорционално повишаване на абсорбцията след перорално приложение; механизмът на това не е известен. Пикови плазмени концентрации се достигат 1,5 - 2 часа след перорално приложение. Общият телесен и бъбречен клирънс са съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11 - 15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението при схема с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено кумулиране на ирбесартан (< 20%). При едно проучване са наблюдавани малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не е наблюдавана разлика по отношение на елиминационния полуживот и кумулирането на ирбесартан. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и C_{max} на ирбесартан, също са малко по-високи при по-възрастни пациенти (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не се променя значително. Не е необходимо коригиране на дозата при хора в старческа възраст.

Елиминиране

Ирбесартан и неговите метаболити се елиминират както чрез жлъчката, така и чрез бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, около 20% от радиоактивността се установява в урината, а останалата във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се отделя в урината като непроменен ирбесартан.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ирбесартан е оценена при 23 деца с хипертония след еднократно или многократно приложение на ирбесартан (2 mg/kg) до максимална дневна доза 150 mg, за четири седмици. От тези 23 деца, 21 са били годни за сравняване на фармакокинетиката с тази на възрастните (12 деца на възраст над 12 години, девет деца на възраст между 6 и 12 години). Резултатите показват, че C_{max} , AUC и скоростта на клирънс са сравними с тези, наблюдавани при възрастни, приемащи 150 mg ирбесартан дневно. Ограничено кумулиране на ирбесартан (18%) в плазмата е наблюдавано при многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно.

Бъбречно увреждане

При пациентите с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значимо. Ирбесартан не се отделя с помощта на хемодиализа.

Чернодробно увреждане

При пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значимо.

Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания за безопасност, приемът на високи дози ирбесартан довел до понижаване на параметрите, свързани с червените кръвни клетки. При много високи дози дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина) са причинени при плъхове и маймуни от рода макак, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на ирбесартан, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки. Това се счита за резултат от фармакологичното действие на ирбесартан с малка клинична значимост.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, фертилитета и репродуктивните способности не са били засегнати. Проучванията при животни с ирбесартан, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. При зайци, аборт или ранна резорбция са наблюдавани при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци. Проучванията при животни показват, че радиоизотопно маркираният ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:
Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Хипромелоза
Силициев диоксид
Магнезиев стеарат.

Филмово покритие:
Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Титанов диоксид
Макрогол 3000
Карнаубски восък.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена опаковка с 14 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 28 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 30 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 56 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 84 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 90 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 98 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 56 x 1 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне или работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 август 1997 г.

Дата на последно подновяване: 27 август 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg ирбесартан (irbesartan).

Помощно вещество с известно действие: 102,00 mg лактоза монохидрат на филмирана таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до почти бяла, двойно-изпъкнала, с овална форма, с вдлъбнато релефно изображение на сърце от едната страна и гравирено числото 2873 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Aprovel е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Той също така е показан и за лечение на бъбречно заболяване при възрастни пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 като част от схема за антихипертензивно лечение (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната препоръчителна начална и поддържаща доза е 150 mg веднъж дневно, със или без храна. Aprovel в доза от 150 mg веднъж дневно, обикновено води до по-добър 24 часов контрол на кръвното налягане, в сравнение със 75 mg. Въпреки това, може да се обмисли започване на лечението със 75 mg, особено при пациенти на хемодиализа или възрастни пациенти над 75 годишна възраст.

При пациенти, при които не е постигнат желаните контрол с доза от 150 mg веднъж дневно, дозата на Aprovel може да бъде повишена до 300 mg, или да бъде добавено друго антихипертензивно средство (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). В частност, добавянето на диуретик, като хидрохлоротиазид е показало допълнителен ефект към този на Aprovel (вж. точка 4.5).

При хипертоници с диабет тип 2, лечението трябва да бъде започнато със 150 mg ирбесартан веднъж дневно и титрирано до 300 mg веднъж дневно, като предпочитана поддържаща доза за лечение на бъбречното заболяване.

Благоприятният ефект на Aprovel върху бъбреците при пациенти с хипертония и диабет тип 2 е установен с помощта на проучвания, при които ирбесартан е използван като допълнително лечение към други антихипертензивни средства, при необходимост, за достигане на желаното кръвно налягане (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. По-ниска начална доза (75 mg) трябва да се има предвид при пациентите, подложени на хемодиализа (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Старческа възраст

Въпреки че трябва да се обмисли започване на лечението със 75 mg при пациенти на възраст над 75 години, обикновено не се налага коригиране на дозата при хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Aprovel при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозирането не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

Едновременната употреба на Aprovel с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Намален вътресъдов обем: симптоматична хипотония, особено след първата доза може да възникне при пациенти с недостатъчен вътресъдов обем и/или недостиг на натрий в резултат на интензивно диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приема на Aprovel.

Реноваскуларна хипертония: съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, в случай, че пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на единствения функциониращ бъбрек, бъдат лекувани с лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостерон системата. Въпреки, че това не е документирано при Aprovel, подобен ефект трябва да се очаква и при ангиотензин-II рецепторните антагонисти.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация: в случай, че Aprovel се прилага при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинина. Няма опит с приложението на Aprovel при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Хипертонични пациенти с диабет тип 2 и бъбречно заболяване: при направен анализ на проучването при пациенти с напреднало бъбречно заболяване е установено, че ефектите на ирбесартан върху бъбречните и сърдечно-съдови събития не са еднородни във всички подгрупи. Освен това, има данни за по-малък благоприятен ефект при жените и индивидите, които не са от бялата раса (вж. точка 5.1).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС): има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия..

Хиперкалиемия: както при другите лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, хиперкалиемия може да възникне и по време на лечението с Aprovel, особено при наличието на бъбречно увреждане, значителна протеинурия поради диабетна нефропатия и/или сърдечна недостатъчност. Препоръчва се редовно проследяване на серумния калий при пациентите с риск (вж. точка 4.5).

Хипогликемия: Aprovel може да предизвика хипогликемия, особено при пациенти с диабет. При пациенти, лекувани с инсулин или антидиабетни средства, трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар. Когато е показано, може да се наложи коригиране на дозата инсулин или на антидиабетните средства (вж. точка 4.5).

Интестинален ангиоедем:

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително Aprovel (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с Aprovel трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

Литий: не се препоръчва комбинирането на литий и Aprovel (вж. точка 4.5).

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия: както и при останалите вазодилататори, необходимо е повишено внимание при пациентите страдащи от аортна стеноза или стеноза на митралната клапа или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Първичен алдостеронизъм: пациентите с първичен алдостеронизъм обикновено не отговарят на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Ето защо, не се препоръчва употребата на Aprovel.

Общи: при пациентите, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим или ангиотензин-II рецепторни антагонисти, повлияващи тази система, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.5). Както при останалите

антихипертензивни средства, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Подобно на инхибиторите на ангиотензин конвертирация ензим, ирбесартан и другите ангиотензинови антагонисти изглежда са по-малко ефективни по отношение на понижаването на кръвното налягане при индивидите от черната раса, в сравнение с останалите, вероятно поради по-широко разпространение на ниско ниво на ренин при чернокожата популация с хипертония (вж. точка 5.1).

Бременност: лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs) не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с АПРАs. Когато се установи бременност, лечението с АПРАs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Педиатрична популация: ирбесартан е проучван при педиатрична популация на възраст от 6 до 16 години, но наличните данни са недостатъчни, за да се разшири употребата и при деца, до получаването на допълнителни данни (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

Помощни вещества:

Aprovel 300 mg филмирани таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Aprovel 300 mg филмирани таблетки съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици и други антихипертензивни средства: другите антихипертензивни средства може да повишат хипотензивните ефекти на ирбесартан; въпреки това, Aprovel е прилаган безопасно заедно с други антихипертензивни средства, като бета-блокери, дълго-действащи блокери на калциевите канали и тиазидни диуретици. Предшестващото лечение с висока доза диуретици, може да доведе до появата на хиповолемия и риск от хипотония, при започване на лечението с Aprovel (вж. точка 4.4).

Продукти, съдържащи алискирен и АСЕ-инхибитори: данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин -ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици: въз основа на опита с употребата на други лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, едновременното приложение с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които може да повишат серумните нива на калия (напр. хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий, поради което не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Литий: докладвано е обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност, при едновременното приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим. Подобни ефекти при ирбесартан са докладвани много рядко. Ето защо, тази

комбинация не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, то се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Нестероидни противовъзпалителни средства: при едновременната употреба на ангиотензин-II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства (като селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/дневно) и неселективни НПВС), може да настъпи намаляване на антихипертензивния ефект.

Подобно на ACE инхибиторите, едновременното приложение на ангиотензин II антагонисти и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишаване на риска от влошаване на бъбречната функция, включително възможността за поява на остра бъбречна недостатъчност, повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увреждане на бъбречната функция. Комбинирането трябва да става с повишено внимание, особено при пациентите в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат съответно хидратирани, като е необходимо проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодически след това.

Реваглинид: ирбесартан има потенциал да инхибира OATP1B1. В клинично проучване се съобщава, че ирбесартан повишава C_{max} и AUC на реваглинид (субстрат на OATP1B1) съответно с 1,8 пъти и 1,3 пъти, когато се прилага 1 час преди реваглинид. В друго проучване не се съобщава за съответно фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на двете лекарства. Поради това може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетното лекарство, като и на реваглинид (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация относно взаимодействията на ирбесартан: при клинични проучвания, фармакокинетиката на ирбесартан не е повлияна от хидрохлоротиазид. Ирбесартан се метаболизира основно с помощта на CYP2C9 и в по-малка степен чрез глюкурониране. Не са наблюдавани значими фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на ирбесартан с варфарин, лекарственият продукт се метаболизира с помощта на CYP2C9. Ефектите на индукторите на CYP2C9 като, рифампицин върху фармакокинетиката на ирбесартан, не са проучени. Фармакокинетиката на дигоксин не се променя при едновременно приложение с ирбесартан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на AIIIRAs не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AIIIRAs е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Докато няма контролирани епидемиологични данни относно риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs), подобни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с AIIIRAs. Когато се установи бременност, лечението с AIIIRAs трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на AIIIRAs по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа, в случай, че AIPRAs са прилагани през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чиито майки са приемали AIPRAs, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като не е налична информация относно употребата на Aprovel по време на кърмене, Aprovel не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Не е известно дали ирбесартан или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове, показват екскреция на ирбесартан или неговите метаболити в млякото (за подробности вж. точка 5.3).

Фертилитет

Ирбесартан няма ефект върху фертилитета на третирани плъхове и тяхното потомство, до дозови нива, причиняващи първите симптоми на токсичност при родителите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните свойства, не се очаква ирбесартан да повлияе на способността за шофиране и работа с машини. В случай на шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид възможността за поява на замаяност или отпадналост по време на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При плацебо-контролирани изпитвания при пациенти с хипертония, общата честота на нежеланите събития не е била различна при групата на ирбесартан (56,2%) и плацебо групата (56,5%).

Преустановяване поради появата на клинични или лабораторни нежелани събития е наблюдавано по-рядко при пациенти, лекувани с ирбесартан (3,3%) отколкото при пациенти на плацебо (4,5%). Честотата на нежеланите събития не е била свързана с дозата (в препоръчителния дозов диапазон), пола, възрастта, расата или продължителността на лечението.

При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, са докладвани случаи на световъртеж в изправено положение и ортостатична хипотония при 0,5% от пациентите (т.е. нечесто), но по-често в сравнение с плацебо групата.

Следващата таблица представя нежеланите лекарствени реакции, докладвани при плацебо-контролирани изпитвания, при които 1 965 пациенти с хипертония са получавали ирбесартан. Термините, отбелязани със звезда (*) отговарят на нежелани реакции, докладвани допълнително при > 2% от пациентите с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, по-често от плацебо групата.

Честотата на представените по-долу нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Изброени са и нежеланите реакции, съобщени допълнително от постмаркетинговия опит. Тези нежелани реакции са получени от спонтанни съобщения.

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: анемия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система:

С неизвестна честота: реакции на свръхчувствителност, като ангиоедем, обрив, уртикария, анафилактична реакция, анафилактичен шок.

Нарушения на метаболизма и храненето:

С неизвестна честота: хиперкалиемия, хипогликемия

Нарушения на нервната система:

Чести: замаяност, замайване при изправяне*
С неизвестна честота: световъртеж, главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта:

С неизвестна честота: шум в ушите

Сърдечни нарушения:

Нечести: тахикардия

Съдови нарушения:

Чести: ортостатична хипотония*
Нечести: зачервяване

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Нечести: кашлица

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене/повръщане
Нечести: диария, диспепсия/киселини
Редки: интестинален ангиоедем
С неизвестна честота: нарушение във вкуса

Хепатобилиарни нарушения:

Нечести: жълтеница
С неизвестна честота: хепатит, нарушена чернодробна функция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

С неизвестна честота: левкоцитокластен васкулит

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: мускулно-скелетна болка*

С неизвестна честота: артралгия, миалгия (в някои случаи съпроводена с повишени плазмени нива на креатин киназата), мускулни крампи

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

С неизвестна честота: нарушена бъбречна функция, включително случаи на бъбречна недостатъчност при пациентите с риск (вж. точка 4.4)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: сексуална дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: умора

Нечести: болка в областта на гръдния кош

Изследвания:

Много чести: Хиперкалиемия* се наблюдава по-често при пациентите с диабет, лекувани с ирбесартан, в сравнение с плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с микроалбуминурия и нормална бъбречна функция, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 29,4% от пациентите от групата на ирбесартан 300 mg и при 22% от пациентите от групата на плацебо. При пациенти с диабет и хипертония с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия, хиперкалиемия ($\geq 5,5$ mEq/L) се наблюдава при 46,3% от пациентите от групата на ирбесартан и при 26,3% от пациентите от групата на плацебо.

Чести: значително повишение на плазмената креатин киназа е наблюдавано често (1,7%) при лекуваните с ирбесартан пациенти. Нито един от тези случаи не е бил свързан с клинично проявени мускуло-скелетни събития. При 1,7% от пациентите с хипертония с напреднала диабетна нефропатия, лекувани с ирбесартан, е наблюдавано понижаване на хемоглобина*, което не е било клинично значимо.

Педиатрична популация:

В рандомизирано изпитване при 318 деца и юноши с хипертония на възраст от 6 до 16 години, са наблюдавани следните нежелани реакции по време на 3-седмичната двойно-сляпа фаза: главоболие (7,9%), хипотония (2,2%), замаяност (1,9%), кашлица (0,9%). По време на 26-седмичния отворен период на това изпитване, най-често наблюдаваните отклонения в лабораторните показатели са били повишаване на креатинина (6,5%) и повишени стойности на СК при 2% от децата, приемащи лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Опитът при възрастни, експозирани на дози до 900 mg/дневно за 8 седмици не е показал наличието на токсичност. Най-вероятните прояви при предозиране са очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е и появата на брадикардия при предозиране. Няма специфична информация

по отношение на лечението при предозиране с Aprovel. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван, като лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Препоръчва се предизвикването на повръщане и/или стомашна промивка. Активният въглен може да бъде полезен при лечение на предозирането. Ирбесартан не се отделя чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин-II антагонисти, самостоятелно

АТС код: C09C A04.

Механизъм на действие: ирбесартан е мощен, перорално активен, селективен ангиотензин-II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Очаква се блокиране на цялостното действие на ангиотензин-II, медирано от AT₁ рецептора, независимо от източника или пътя на синтез на ангиотензин-II. Селективният антагонизъм спрямо ангиотензин-II (AT₁) рецепторите води до повишаване на плазмените нива на ренин и ангиотензин-II и понижаване на плазмената концентрация на алдостерон. Серумните нива на калий не се променят значително при самостоятелното приложение на ирбесартан в препоръчителните дози. Ирбесартан не инхибира АСЕ (кининаза-II), ензим, който генерира ангиотензин-II и също разгражда брадикинина до неактивни метаболити. Ирбесартан не изисква метаболитно активиране за осъществяване на своето действие.

Клинична ефикасност

Хипертония

Ирбесартан понижава кръвното налягане при минимална промяна на сърдечната честота. Понижаването на кръвното налягане е доза-зависимо при еднократен дневен прием с тенденция към достигане на плато при дози над 300 mg. Дози от 150-300 mg веднъж дневно, понижават кръвното налягане в легнало или изправено положение (в продължение на 24 часа от приема) със средно 8-13/5-8 mm Hg (систолично/диастолично) повече, в сравнение с плацебо.

Максимално понижение на кръвното налягане се достига в рамките на 3-6 часа след приема, като антихипертензивното действие продължава най-малко 24 часа. На 24-ия час понижението на кръвното налягане е 60-70% от съответните стойности на максимален отговор по отношение на диастоличното и систоличното налягане при препоръчителните дози. Еднократният дневен прием на 150 mg води до стойности на най-ниския и среден 24 часов отговор, подобни на тези при приложение на същата доза, разделена на два отделни приема.

Понижаващият кръвното налягане ефект на Aprovel се проявява в рамките на 1-2 седмици, като максимален ефект настъпва 4-6 седмици след началото на лечението. Антихипертензивните ефекти се запазват при продължително лечение. След преустановяване на лечението, кръвното налягане постепенно се връща към изходните стойности. Не е наблюдавана т.н. „ребаунд“ хипертония. Понижаващите кръвното налягане ефекти на ирбесартан и тиазидните диуретици са адитивни. При пациенти, при които не е постигнат контрол при самостоятелното приложение на ирбесартан, добавянето на ниска доза хидрохлоротиазид (12,5 mg) към еднократния прием на ирбесартан, води до допълнително понижение на кръвното налягане от порядъка на 7-10/3-6 mm Hg (систолично/диастолично), спрямо плацебо.

Ефикасността на Aprovel не се повлиява от възрастта или пола. Подобно на другите лекарствени продукти, повлияващи системата ренин-ангиотензин, пациентите с хипертония от черната раса се повлияват значително по-слабо при монотерапия с ирбесартан. При приложението на ирбесартан

заедно с ниска доза хидрохлоротиазид (напр. 12,5 mg дневно), антихипертензивният отговор при пациентите от черната раса е подобен на този, постигнат при пациентите от бялата раса.

Не е наблюдаван клинично значим ефект върху серумната концентрация на пикочната киселина или отделянето на пикочната киселина с урината.

Педиатрична популация

Понижението на кръвното налягане при прицелни титрирани дози на ирбесартан 0,5 mg/kg (ниска), 1,5 mg/kg (средна) и 4,5 mg/kg (висока) е проучено при 318 деца и юноши на възраст от 6 до 16 години с хипертония или с риск от хипертония (диабет, фамилна анамнеза за хипертония), за период от 3 седмици. В края на 3-седмичния период, средното понижение спрямо изходната стойност при първичната променлива за ефикасност, най-ниската стойност на систолното кръвно налягане в седнало положение (SeSBP), е била 11,7 mmHg (ниска доза), 9,3 mmHg (средна доза), 13,2 mmHg (висока доза). Не е установена значима разлика между тези дози. Коригираната средна промяна на най-ниската стойност на диастолното кръвно налягане в седнало положение (SeDBP) е както следва: 3,8 mmHg (ниска доза), 3,2 mmHg (средна доза), 5,6 mmHg (висока доза). През следващите две седмици, през които пациентите са рандомизирани отново да приемат или активен лекарствен продукт или плацебо, при пациентите от групата на плацебо е наблюдавано повишаване на SeSBP и SeDBP от порядъка на 2,4 и 2,0 mmHg, в сравнение с промяна от +0,1 и -0,3 mmHg, съответно при тези на всички дози ирбесартан (вж. точка 4.2).

Хипертония и диабет тип 2 с бъбречно заболяване

Клиничното изпитване на ирбесартан при диабетна нефропатия - “Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” показва, че ирбесартан намалява прогресирането на бъбречното заболяване при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност и изявена протеинурия. IDNT е двойнослепо, контролирано изпитване върху заболяемостта и смъртността, сравняващо Aprovel, амлодипин и плацебо. При 1 715 пациенти с хипертония и диабет тип 2, протеинурия ≥ 900 mg/ден и серумен креатинин 1,0-3,0 mg/dl, са оценени дългосрочните ефекти (средно 2,6 години) на Aprovel върху прогресирането на бъбречното заболяване и общата смъртност. Пациентите са титрирани от 75 mg като начална доза до 300 mg като поддържаща доза Aprovel, от 2,5 mg до 10 mg амлодипин или плацебо, в зависимост от поносимостта. Пациентите от всички групи на лечение са получавали от 2 до 4 антихипертензивни средства (напр., диуретици, бета блокери, алфа блокери) за постигане на предварително определената желана стойност на кръвното налягане от $\leq 135/85$ mmHg или понижение на систолното налягане с 10 mmHg, ако изходната стойност е > 160 mmHg. При 60% от пациентите от групата на плацебо, тази таргетна стойност на кръвното налягане е постигната, като резултатите са съответно 76% и 78% при групата на ирбесартан и амлодипин. В първичната комбинирана крайна точка ирбесартан значимо намалява относителния риск от удвояване на серумния креатинин, терминална бъбречна недостатъчност или обща смъртност. Приблизително 33% от пациентите от групата на ирбесартан са постигнали първичната комбинирана крайна точка по отношение на бъбречното заболяване, в сравнение с 39% и 41% при плацебо групата и групата на амлодипин [намаляване на относителния риск с 20% спрямо плацебо ($p = 0,024$) и намаляване на относителния риск с 23% спрямо амлодипин ($p = 0,006$)]. При анализ на отделните компоненти на първичната крайна точка, не е наблюдаван ефект върху общата смъртност, за разлика от наблюдаваното намаляване на случаите с терминална бъбречна недостатъчност и значимо намаляване на случаите с удвояване на серумния креатинин.

Направена е и оценка на ефекта от лечението в отделните подгрупи, групирани според пола, расата, възрастта, продължителността на диабета, изходните стойности на кръвното налягане, серумния креатинин и степента на отделяне на албумин. При подгрупите на жените и пациентите от черната раса, които са представлявали съответно 32% и 26% от общата популация, не е наблюдаван благоприятен ефект върху бъбреците въпреки, че доверителните интервали не го изключват. По отношение на вторичната крайна точка, включваща фатални и нефатални сърдечно-съдови събития, не е наблюдавана разлика между трите групи в общата популация въпреки, че е

наблюдавана повишена честота на нефатален инфаркт на миокарда при жените и понижена честота на нефатален инфаркт на миокарда при мъжете в групата на ирбесартан, спрямо групата на плацебо. Повишаване на честотата на нефатален инфаркт на миокарда и инсулт е наблюдавано при жените от групата на ирбесартан, спрямо тези от групата на амлодипин, докато случаите на хоспитализация в резултат на сърдечна недостатъчност са намалели в общата популация. Въпреки това, не е намерено точно обяснение на тези резултати при жените.

Проучването за ефектите на ирбесартан върху микроалбуминурията при пациенти с хипертония и захарен диабет тип 2 - “Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)” показва, че ирбесартан 300 mg забавя прогресирането на изявената протеинурия при пациенти с микроалбуминурия. IRMA 2 е плацебо-контролирано, двойносляпо проучване върху заболяемостта при 590 пациенти с диабет тип 2, микроалбуминурия (30-300 mg/ден) и нормална бъбречна функция (серумен креатинин $\leq 1,5$ mg/dl при мъжете и $< 1,1$ mg/dl при жените). Проучването оценява дългосрочните ефекти (2 години) на Aprovel върху прогресията до клинично значима (изявена) протеинурия (степен на екскреция на албумин в урината (UAER) > 300 mg/ден и повишаване на UAER с най-малко 30% спрямо изходните стойности). Предварително определената желана стойност на кръвното налягане е $\leq 135/85$ mmHg. Допълнителни антихипертензивни средства (с изключение на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и дихидропиридинови калциеви блокери) са добавяни, при необходимост, за подпомагане постигането на предварително определеното желано кръвно налягане. Докато при всички групи на лечение са постигнати сходни стойности на кръвното налягане, при по-малко пациенти от групата на ирбесартан 300 mg (5,2%), в сравнение с плацебо (14,9%) или групата на ирбесартан 150 mg (9,7%) е постигната крайната точка по отношение на изявената протеинурия, показвайки редукция на относителния риск със 70% спрямо плацебо ($p = 0,0004$) при по-високата доза. Съпътстващо подобрене на скоростта на гломерулна филтрация (GFR) не е наблюдавано през първите три месеца от лечението. Забавяне на прогресията до клинично значима протеинурия е наблюдавано най-рано на третия месец и е продължило повече от 2 години. Регресия до нормоалбуминурия (< 30 mg/дневно) е наблюдавана по-често при групата на Aprovel 300 mg (34%), в сравнение с групата на плацебо (21%).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери. ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и

хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, ирбесартан се абсорбира добре: проучванията върху абсолютната бионаличност показват стойности от порядъка на 60-80%. Едновременният прием на храна не променя значително бионаличността на ирбесартан.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е около 96%, като свързването с компонентите на кръвните клетки е незначително. Обемът на разпределение е 53 - 93 литра.

Биотрансформация

След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, 80-85% от циркулиращата плазмена радиоактивност се дължи на непроменения ирбесартан. Ирбесартан се метаболизира в черния дроб чрез конюгиране и окисление. Основният циркулиращ метаболит е ирбесартан глюкуронид (около 6%). *In vitro* проучванията показват, че ирбесартан се окислява основно с помощта на цитохром P450 ензима CYP2C9; изоензима CYP3A4 има пренебрежимо малък ефект.

Линейност/нелинейност

Ирбесартан показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в дозовия диапазон от 10 до 600 mg. При перорално приложение на доза превишаваща 600 mg (два пъти по-висока от максималната препоръчителна доза) е наблюдавано по-малко от пропорционално повишаване на абсорбцията след перорално приложение; механизмът на това не е известен. Пикови плазмени концентрации се достигат 1,5 - 2 часа след перорално приложение. Общият телесен и бъбречен клирънс са съответно 157 - 176 и 3 - 3,5 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на ирбесартан е 11 - 15 часа. Стационарни плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 дни след започване на лечението при схема с еднократен дневен прием. При многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно е наблюдавано ограничено кумулиране на ирбесартан (< 20%). При едно проучване са наблюдавани малко по-високи плазмени концентрации на ирбесартан при жени с хипертония. Въпреки това, не е наблюдавана разлика по отношение на елиминационния полуживот и кумулирането на ирбесартан. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите от женски пол. Стойностите на AUC и $C_{\max}$ на ирбесартан, също са малко по-високи при по-възрастни пациенти (≥ 65 години), в сравнение с младите индивиди (18 - 40 години). Въпреки това, терминалният елиминационен полуживот не се променя значително. Не е необходимо коригиране на дозата при хора в старческа възраст.

Елиминиране

Ирбесартан и неговите метаболити се елиминират както чрез жлъчката, така и чрез бъбреците. След перорално или интравенозно приложение на ^{14}C ирбесартан, около 20% от радиоактивността се установява в урината, а останалата във фекалиите. По-малко от 2% от дозата се отделя в урината като непроменен ирбесартан.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ирбесартан е оценена при 23 деца с хипертония след еднократно или многократно приложение на ирбесартан (2 mg/kg) до максимална дневна доза 150 mg, за четири седмици. От тези 23 деца, 21 са били годни за сравняване на фармакокинетиката с тази на възрастните (12 деца на възраст над 12 години, девет деца на възраст между 6 и 12 години). Резултатите показват, че C_{max} , AUC и скоростта на клирънс са сравними с тези, наблюдавани при възрастни, приемащи 150 mg ирбесартан дневно. Ограничено кумулиране на ирбесартан (18%) в плазмата е наблюдавано при многократно приложение на дози, приемани веднъж дневно.

Бъбречно увреждане

При пациентите с бъбречно увреждане или такива на хемодиализа, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значимо. Ирбесартан не се отделя с помощта на хемодиализа.

Чернодробно увреждане

При пациентите с лека до умерена цироза, фармакокинетичните параметри на ирбесартан не се променят значимо.

Не са провеждани проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания за безопасност, приемът на високи дози ирбесартан е довел до понижение на параметрите, свързани с червените кръвни клетки. При много високи дози дегенеративни промени в бъбреците (като интерстициален нефрит, разширение на тубулите, базофилни тубули, повишаване на плазмените концентрации на уреята и креатинина) са причинени при плъхове и маймуни от рода макак, като тези промени са определени като вторични, в резултат на хипотензивните ефекти на ирбесартан, водещи до понижена бъбречна перфузия. Освен това, ирбесартан води до хиперплазия/хипертрофия на юкстрагломеруларните клетки. Това се счита за резултат от фармакологичното действие на ирбесартан с малка клинична значимост.

Няма данни за наличието на мутагенен, кластогенен или карциногенен ефект.

При проучвания при мъжки и женски плъхове, фертилитета и репродуктивните способности не са били засегнати. Проучванията при животни с ирбесартан, показват преходни токсични ефекти (увеличение на бъбречното легенче, хидроуретер или подкожен оток) при фетуси на плъхове, които преминават след раждането. При зайци, аборт или ранна резорбция са наблюдавани при дози, водещи до значителна токсичност за майката, включително смърт. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове или зайци. Проучванията при животни показват, че радиоизотопно маркираният ирбесартан се открива във фетуси на плъхове и зайци. Ирбесартан се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:
Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Хипромелоза
Силициев диоксид
Магнезиев стеарат.

Филмово покритие:
Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Титанов диоксид
Макрогол 3000
Карнаубски восък.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена опаковка с 14 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 28 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 30 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 56 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 84 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 90 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 98 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий блистери.
Картонена опаковка с 56 x 1 филмирани таблетки в PVC/PVDC/алуминий перфорирани еднодозови блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне или работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 август 1997 г.

Дата на последно подновяване: 27 август 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

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

SANOFI-AVENTIS, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Испания

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 75 mg таблетки
ирбесартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа: ирбесартан 75 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
56 таблетки
56 x 1 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/046/010 - 14 таблетки
EU/1/97/046/001 - 28 таблетки
EU/1/97/046/002 - 56 таблетки
EU/1/97/046/013 - 56 x 1 таблетки
EU/1/97/046/003 - 98 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Aprovel 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 75 mg таблетки
ирбесартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

14-28-56-98 таблетки:

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

56 x 1 таблетки:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 150 mg таблетки
ирбесартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа: ирбесартан 150 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
56 таблетки
56 x 1 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/046/011 - 14 таблетки
EU/1/97/046/004 - 28 таблетки
EU/1/97/046/005 - 56 таблетки
EU/1/97/046/014 - 56 x 1 таблетки
EU/1/97/046/006 - 98 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aprovel 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 150 mg таблетки
ирбесартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

14-28-56-98 таблетки:

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

56 x 1 таблетки:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 300 mg таблетки
ирбесартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа: ирбесартан 300 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
56 таблетки
56 x 1 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/046/012 - 14 таблетки
EU/1/97/046/007 - 28 таблетки
EU/1/97/046/008 - 56 таблетки
EU/1/97/046/015 - 56 x 1 таблетки
EU/1/97/046/009 - 98 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aprovel 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 300 mg таблетки
ирбесартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

14-28-56-98 таблетки:

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

56 x 1 таблетки:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 75 mg филмирани таблетки
ирбесартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа: ирбесартан 75 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
56 x 1 таблетки
84 таблетки
90 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/046/016 - 14 таблетки
EU/1/97/046/017 - 28 таблетки
EU/1/97/046/034 - 30 таблетки
EU/1/97/046/018 - 56 таблетки
EU/1/97/046/019 - 56 x 1 таблетки
EU/1/97/046/031 - 84 таблетки
EU/1/97/046/037 - 90 таблетки
EU/1/97/046/020 - 98 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aprovel 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 75 mg таблетки
ирбесартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

14 - 28 - 56 - 84 - 98 таблетки:

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

30 - 56 x 1 - 90 таблетки:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 150 mg филмирани таблетки
ирбесартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа: ирбесартан 150 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
56 x 1 таблетки
84 таблетки
90 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/046/021 - 14 таблетки
EU/1/97/046/022 - 28 таблетки
EU/1/97/046/035 - 30 таблетки
EU/1/97/046/023 - 56 таблетки
EU/1/97/046/024 - 56 x 1 таблетки
EU/1/97/046/032 - 84 таблетки
EU/1/97/046/038 - 90 таблетки
EU/1/97/046/025 - 98 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aprovel 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 150 mg таблетки
ирбесартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

14 - 28 - 56 - 84 - 98 таблетки:

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

30 - 56 x 1 - 90 таблетки:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 300 mg филмирани таблетки
ирбесартан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа: ирбесартан 300 mg

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: съдържа също лактоза монохидрат. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
56 x 1 таблетки
84 таблетки
90 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/046/026 - 14 таблетки
EU/1/97/046/027 - 28 таблетки
EU/1/97/046/036 - 30 таблетки
EU/1/97/046/028 - 56 таблетки
EU/1/97/046/029 - 56 x 1 таблетки
EU/1/97/046/033 - 84 таблетки
EU/1/97/046/039 - 90 таблетки
EU/1/97/046/030 - 98 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Aprovel 300 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aprovel 300 mg таблетки
ирбесартан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. ДРУГО

14 - 28 - 56 - 84 - 98 таблетки:

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

30 - 56 x 1 - 90 таблетки:

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя
Aprovel 75 mg таблетки
ирбесартан (irbesartan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Aprovel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Aprovel
3. Как да приемате Aprovel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Aprovel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Aprovel и за какво се използва

Aprovel принадлежи към група лекарства, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е вещество, което се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Aprovel предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Aprovel забавя влошаването на бъбречната функция при пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2.

Aprovel се използва при възрастни пациенти

- за лечение на високо кръвно налягане (*есенциална хипертония*)
- за предпазване на бъбреците при пациенти с високо кръвно налягане, диабет тип 2 и лабораторни данни за нарушена бъбречна функция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Aprovel

Не приемайте Aprovel

- ако сте **алергични** към ирбесартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако **сте бременна след третия месец**. (По-добре е да избягвате Aprovel и по време на ранна бременност – вижте раздела за бременност)
- ако **имате диабет или нарушена бъбречна функция** и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Aprovel, ако някое от следните се отнася за Вас:

- ако получавате **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците**
- ако имате **проблеми със сърцето**

- ако приемате Aprovel за **бъбречно заболяване в резултат на диабет**. В този случай, Вашият лекар може да провежда редовно изследване на кръвта, особено измерване нивата на калий в кръвта в случай на нарушена бъбречна функция
- ако при Вас се стигне до **ниски нива на кръвната захар** (симптомите могат да включват изпотяване, слабост, глад, световъртеж, треперене, главоболие, зачервяване или бледност, изтръпване, ускорен сърдечен ритъм), особено ако приемате лечение за диабет
- ако Ви **предстои хирургична операция** или **ще Ви се прилага анестезия**
- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - ACE инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Говорете с Вашия лекар, ако получите коремна болка, гадене, повръщане или диария след прием на Aprovel. Вашият лекар ще вземе решение за по-нататъшно лечение. Не спирайте да приемате лекарството Aprovel самостоятелно.

Вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Aprovel”.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате че сте бременна (или може да забременеете). Aprovel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздела за бременност).

Деца и юноши

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността все още не са напълно установени.

Други лекарства и Aprovel

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки: Ако приемате ACE инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Aprovel” и “Предупреждения и предпазни мерки”).

Може да се наложи да Ви се направи изследване на кръвта, ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства (като някои диуретици)
- литий-съдържащи лекарства
- репаглинид (лекарство, използвано за понижаване на нивата на кръвната захар)

Ако приемате определени болкоуспокояващи лекарства, наречени нестероидни противовъзпалителни средства, ефектът на ирбесартан може да бъде намален.

Aprovel с храна и напитки

Aprovel може да се приема със или без храна.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате, че сте бременна (или може да забременеете).

Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на Aprovel преди да забременеете

или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо Aprovel. Aprovel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. Aprovel не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

Aprovel не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, говорете с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

Aprovel съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (напр. лактоза), посъветвайте се с него преди да вземете този лекарствен продукт.

Aprovel съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Aprovel

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Начин на приложение

Aprovel е предназначен за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (т.е. една чаша вода). Можете да приемате Aprovel със или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза по едно и също време всеки ден. Важно е да продължите приема на Aprovel, докато Вашият лекар не Ви посъветва друго.

- **Пациенти с високо кръвно налягане**
Обичайната доза е 150 mg веднъж дневно (две таблетки дневно). По-късно, в зависимост от повлияването на Вашето кръвно налягане, дозата може да бъде повишена до 300 mg (четири таблетки дневно) веднъж дневно
- **Пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване**
При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2, се препоръчва приема на поддържаща доза от 300 mg (четири таблетки дневно) веднъж дневно, за лечение на свързаното бъбречно заболяване.

Лекарят може да Ви препоръча и по-ниска доза, особено в началото на лечението при някои пациенти, като тези на **хемодиализа** или **на възраст над 75 години**.

Максималният ефект за понижаване на кръвното налягане трябва да се постигне 4-6 седмици след началото на лечението.

Употреба при деца и юноши

Aprovel не трябва да се прилага при деца под 18 години. Ако дете погълне от таблетките, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Aprovel

Ако случайно сте приели твърде много таблетки, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Aprovel

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции може да са сериозни и може да изискват лекарска помощ.

Както при останалите лекарства от тази група, при пациенти приемащи ирбесартан, са докладвани редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика. Ако получите някои от тези симптоми или имате затруднено дишане, **спрете приема на Aprovel и незабавно потърсете Вашия лекар.**

Честотата на нежеланите реакции, описани по-долу е определена с помощта на следната класификация:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

Нежеланите реакции, съобщени в клиничните проучвания при пациенти, лекувани с Aprovel са:

- Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души): ако страдате от високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване, изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на калия.
- Чести (може да засегнат до 1 на 10 души): замаяност, гадене/повръщане, умора и изследванията на кръвта могат да покажат повишени нива на ензим, чрез който се оценява мускулната и сърдечна функция (ензима креатин киназа). При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване са съобщени също замаяност при изправяне от легнало или седнало положение, ниско кръвно налягане при изправяне от легнало или седнало положение, болка в ставите или мускулите и намалени нива на белтък в червените кръвни клетки (хемоглобин).
- Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души): учестена сърдечна дейност, зачервяване, кашлица, диария, нарушено храносмилане/киселини в стомаха, сексуална дисфункция (проблеми със сексуалната активност), болка в областта на гръдния кош.
- Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души): интестинален ангиоедем: подуване на червата, проявяващо се със симптоми като коремна болка, гадене, повръщане и диария

Някои нежелани реакции са съобщени след пускането на Aprovel на пазара. Нежеланите реакции с неизвестна честота са: чувство на замаяност, главоболие, нарушение на вкуса, шум в ушите, мускулни крампи, болки в ставите и мускулите, намален брой червени кръвни клетки (анемия – симптомите могат да включват умора, главоболие, недостиг на въздух при физически упражнения, световъртеж, бледност), намален брой тромбоцити, нарушена чернодробна функция, повишение на нивата на калий в кръвта, нарушена бъбречна функция, възпаление на малките кръвоносни съдове, засягащо главно кожата (състояние, известно като левкоцитокластен васкулит), тежки алергични

реакции (анафилактичен шок) и ниски нива на кръвната захар. Нечести случаи на жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите) също са били докладвани.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Aprovel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и върху блистера след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Aprovel

- Активното вещество е ирбесартан. Всяка таблетка Aprovel 75 mg съдържа 75 mg ирбесартан.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, колоиден хидратиран силициев диоксид, прежелатинизирано царевично нишесте, полуксамер 188. Моля, вижте точка 2 „Aprovel съдържа лактоза“.

Как изглежда Aprovel и какво съдържа опаковката

Aprovel 75 mg таблетки са бели до почти бели, двойноизпъкнали, с овална форма и с вдлъбнато релефно изображение на сърце от едната страна и гравирано числото 2771 от другата страна.

Aprovel 75 mg таблетки се предлагат в блистери, като всяка опаковка съдържа 14, 28, 56 или 98 таблетки. Предлагат се също и опаковки, съдържащи 56 x 1 таблетки, поставени в еднодозови блистери, като тези опаковки са предназначени за болнична употреба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител:

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

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
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

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

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

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

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

Листовка: информация за потребителя
Aprovel 150 mg таблетки
ирбесартан (irbesartan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Aprovel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Aprovel
3. Как да приемате Aprovel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Aprovel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Aprovel и за какво се използва

Aprovel принадлежи към група лекарства, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е вещество, което се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Aprovel предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Aprovel забавя влошаването на бъбречната функция при пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2.

Aprovel се използва при възрастни пациенти

- за лечение на високо кръвно налягане (*есенциална хипертония*)
- за предпазване на бъбреците при пациенти с високо кръвно налягане, диабет тип 2 и лабораторни данни за нарушена бъбречна функция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Aprovel

Не приемайте Aprovel

- ако сте **алергични** към ирбесартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако **сте бременна след третия месец**. (По-добре е да избягвате Aprovel и по време на ранна бременност – вижте раздела за бременност)
- ако **имате диабет или нарушена бъбречна функция** и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Aprovel, ако някое от следните се отнася за Вас:

- ако получавате **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците**
- ако имате **проблеми със сърцето**

- ако приемате Aprovel за **бъбречно заболяване в резултат на диабет**. В този случай, Вашият лекар може да провежда редовно изследване на кръвта, особено измерване нивата на калий в кръвта в случай на нарушена бъбречна функция
- ако при Вас се стигне до **ниски нива на кръвната захар** (симптомите могат да включват изпотяване, слабост, глад, световъртеж, треперене, главоболие, зачервяване или бледност, изтръпване, ускорен сърдечен ритъм), особено ако приемате лечение за диабет
- ако Ви **предстои хирургична операция** или **ще Ви се прилага анестезия**
- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - АСЕ инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Говорете с Вашия лекар, ако получите коремна болка, гадене, повръщане или диария след прием на Aprovel. Вашият лекар ще вземе решение за по-нататъшно лечение. Не спирайте да приемате лекарството Aprovel самостоятелно.

Вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Aprovel”.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате че сте бременна (или може да забременеете). Aprovel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздела за бременност).

Деца и юноши

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността все още не са напълно установени.

Други лекарства и Aprovel

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки: Ако приемате АСЕ инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Aprovel” и “Предупреждения и предпазни мерки”).

Може да се наложи да Ви се направи изследване на кръвта, ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства (като някои диуретици)
- литий-съдържащи лекарства
- репаглинид (лекарство, използвано за понижаване на нивата на кръвната захар)

Ако приемате определени болкоуспокояващи лекарства, наречени нестероидни противовъзпалителни средства, ефектът на ирбесартан може да бъде намален.

Aprovel с храна и напитки

Aprovel може да се приема със или без храна.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате, че сте бременна (или може да забременеете). Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на Aprovel преди да забременеете

или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо Aprovel. Aprovel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. Aprovel не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

Aprovel не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, говорете с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

Aprovel съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (напр. лактоза), посъветвайте се с него преди да вземете този лекарствен продукт.

Aprovel съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Aprovel

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Начин на приложение

Aprovel е предназначен за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (т.е. една чаша вода). Можете да приемате Aprovel със или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза по едно и също време всеки ден. Важно е да продължите приема на Aprovel, докато Вашият лекар не Ви посъветва друго.

- **Пациенти с високо кръвно налягане**
Обичайната доза е 150 mg веднъж дневно (две таблетки дневно). По-късно, в зависимост от повлияването на Вашето кръвно налягане, дозата може да бъде повишена до 300 mg (четири таблетки дневно) веднъж дневно
- **Пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване**
При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2, се препоръчва приема на поддържаща доза от 300 mg (четири таблетки дневно) веднъж дневно, за лечение на свързаното бъбречно заболяване.

Лекарят може да Ви препоръча и по-ниска доза, особено в началото на лечението при някои пациенти, като тези на **хемодиализа** или **на възраст над 75 години**.

Максималният ефект за понижаване на кръвното налягане трябва да се постигне 4-6 седмици след началото на лечението.

Употреба при деца и юноши

Aprovel не трябва да се прилага при деца под 18 години. Ако дете погълне от таблетките, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Aprovel

Ако случайно сте приели твърде много таблетки, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Aprovel:

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции може да са сериозни и може да изискват лекарска помощ.

Както при останалите лекарства от тази група, при пациенти приемащи ирбесартан, са докладвани редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика. Ако получите някои от тези симптоми или имате затруднено дишане, **спрете приема на Aprovel и незабавно потърсете Вашия лекар.**

Честотата на нежеланите реакции, описани по-долу е определена с помощта на следната класификация:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

Нежеланите реакции, съобщени в клиничните проучвания при пациенти, лекувани с Aprovel са:

- Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души): ако страдате от високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване, изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на калия.
- Чести (може да засегнат до 1 на 10 души): замаяност, гадене/повръщане, умора и изследванията на кръвта могат да покажат повишени нива на ензим, чрез който се оценява мускулната и сърдечна функция (ензима креатин киназа). При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване са съобщени също замаяност при изправяне от легнало или седнало положение, ниско кръвно налягане при изправяне от легнало или седнало положение, болка в ставите или мускулите и намалени нива на белтък в червените кръвни клетки (хемоглобин).
- Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души): учестена сърдечна дейност, зачервяване, кашлица, диария, нарушено храносмилане/киселини в стомаха, сексуална дисфункция (проблеми със сексуалната активност), болка в областта на гръдния кош.
- Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души): интестинален ангиоедем: подуване на червата, проявяващо се със симптоми като коремна болка, гадене, повръщане и диария

Някои нежелани реакции са съобщени след пускането на Aprovel на пазара. Нежеланите реакции с неизвестна честота са: чувство на замаяност, главоболие, нарушение на вкуса, шум в ушите, мускулни крампи, болки в ставите и мускулите, намален брой червени кръвни клетки (анемия – симптомите могат да включват умора, главоболие, недостиг на въздух при физически упражнения, световъртеж, бледност), намален брой тромбоцити, нарушена чернодробна функция, повишение на нивата на калий в кръвта, нарушена бъбречна функция, възпаление на малките кръвоносни съдове, засягащо главно кожата (състояние, известно като левкоцитокластен васкулит), тежки алергични

реакции (анафилактичен шок) и ниски нива на кръвната захар. Нечести случаи на жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите) също са били докладвани.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Aprovel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и върху блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Aprovel

- Активното вещество е ирбесартан. Всяка таблетка Aprovel 150 mg съдържа 150 mg ирбесартан.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, колоиден хидратиран силициев диоксид, прежелатинизирано царевично нишесте, полуксамер 188. Моля, вижте точка 2 „Aprovel съдържа лактоза“.

Как изглежда Aprovel и какво съдържа опаковката

Aprovel 150 mg таблетки са бели до почти бели, двойноизпъкнали, с овална форма и с вдлъбнато релефно изображение на сърце от едната страна и гравирано числото 2772 от другата страна.

Aprovel 150 mg таблетки се предлагат в блистери, като всяка опаковка съдържа 14, 28, 56 или 98 таблетки. Предлагат се също и опаковки, съдържащи 56 x 1 таблетки, поставени в еднодозови блистери, като тези опаковки са предназначени за болнична употреба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител:

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

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

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

Polska

Sanofi 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

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

Листовка: информация за потребителя
Aprovel 300 mg таблетки
ирбесартан (irbesartan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Aprovel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Aprovel
3. Как да приемате Aprovel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Aprovel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Aprovel и за какво се използва

Aprovel принадлежи към група лекарства, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е вещество, което се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Aprovel предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Aprovel забавя влошаването на бъбречната функция при пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2.

Aprovel се използва при възрастни пациенти

- за лечение на високо кръвно налягане (*есенциална хипертония*)
- за предпазване на бъбреците при пациенти с високо кръвно налягане, диабет тип 2 и лабораторни данни за нарушена бъбречна функция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Aprovel

Не приемайте Aprovel

- ако сте **алергични** към ирбесартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако **сте бременна след третия месец**. (По-добре е да избягвате Aprovel и по време на ранна бременност – вижте раздела за бременност)
- ако **имате диабет или нарушена бъбречна функция** и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Aprovel, ако някое от следните се отнася за Вас:

- ако получавате **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците**
- ако имате **проблеми със сърцето**

- ако приемате Aprovel за **бъбречно заболяване в резултат на диабет**. В този случай, Вашият лекар може да провежда редовно изследване на кръвта, особено измерване нивата на калий в кръвта в случай на нарушена бъбречна функция
- ако при Вас се стигне до **ниски нива на кръвната захар** (симптомите могат да включват изпотяване, слабост, глад, световъртеж, треперене, главоболие, зачервяване или бледност, изтръпване, ускорен сърдечен ритъм), особено ако приемате лечение за диабет
- ако Ви **предстои хирургична операция** или **ще Ви се прилага анестезия**
- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - АСЕ инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Говорете с Вашия лекар, ако получите коремна болка, гадене, повръщане или диария след прием на Aprovel. Вашият лекар ще вземе решение за по-нататъшно лечение. Не спирайте да приемате лекарството Aprovel самостоятелно.

Вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Aprovel”.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате че сте бременна (или може да забременеете). Aprovel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздела за бременност).

Деца и юноши

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността все още не са напълно установени.

Други лекарства и Aprovel

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки: Ако приемате АСЕ инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Aprovel” и “Предупреждения и предпазни мерки”).

Може да се наложи да Ви се направи изследване на кръвта, ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства (като някои диуретици)
- литий-съдържащи лекарства
- репаглинид (лекарство, използвано за понижаване на нивата на кръвната захар)

Ако приемате определени болкоуспокояващи лекарства, наречени нестероидни противовъзпалителни средства, ефектът на ирбесартан може да бъде намален.

Aprovel с храна и напитки

Aprovel може да се приема със или без храна.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате, че сте бременна (или може да забременеете). Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на Aprovel преди да забременеете

или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо Aprovel. Aprovel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. Aprovel не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

Aprovel не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, говорете с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

Aprovel съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (напр. лактоза), посъветвайте се с него преди да вземете този лекарствен продукт.

Aprovel съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Aprovel

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Начин на приложение

Aprovel е предназначен за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (т.е. една чаша вода). Можете да приемате Aprovel със или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза по едно и също време всеки ден. Важно е да продължите приема на Aprovel, докато Вашият лекар не Ви посъветва друго.

- **Пациенти с високо кръвно налягане**
Обичайната доза е 150 mg веднъж дневно (две таблетки дневно). По-късно, в зависимост от повлияването на Вашето кръвно налягане, дозата може да бъде повишена до 300 mg (четири таблетки дневно) веднъж дневно
- **Пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване**
При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2, се препоръчва приема на поддържаща доза от 300 mg (четири таблетки дневно) веднъж дневно, за лечение на свързаното бъбречно заболяване.

Лекарят може да Ви препоръча и по-ниска доза, особено в началото на лечението при някои пациенти, като тези на **хемодиализа** или **на възраст над 75 години**.

Максималният ефект за понижаване на кръвното налягане трябва да се постигне 4-6 седмици след началото на лечението.

Употреба при деца и юноши

Aprovel не трябва да се прилага при деца под 18 години. Ако дете погълне от таблетките, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Aprovel

Ако случайно сте приели твърде много таблетки, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Aprovel:

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции може да са сериозни и може да изискват лекарска помощ.

Както при останалите лекарства от тази група, при пациенти приемащи ирбесартан, са докладвани редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика. Ако получите някои от тези симптоми или имате затруднено дишане, **спрете приема на Aprovel и незабавно потърсете Вашия лекар.**

Честотата на нежеланите реакции, описани по-долу е определена с помощта на следната класификация:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

Нежеланите реакции, съобщени в клиничните проучвания при пациенти, лекувани с Aprovel са:

- Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души): ако страдате от високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване, изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на калия.
- Чести (може да засегнат до 1 на 10 души): замаяност, гадене/повръщане, умора и изследванията на кръвта могат да покажат повишени нива на ензим, чрез който се оценява мускулната и сърдечна функция (ензима креатин киназа). При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване са съобщени също замаяност при изправяне от легнало или седнало положение, ниско кръвно налягане при изправяне от легнало или седнало положение, болка в ставите или мускулите и намалени нива на белтък в червените кръвни клетки (хемоглобин).
- Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души): учестена сърдечна дейност, зачервяване, кашлица, диария, нарушено храносмилане/киселини в стомаха, сексуална дисфункция (проблеми със сексуалната активност), болка в областта на гръдния кош.
- Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души): интестинален ангиоедем: подуване на червата, проявяващо се със симптоми като коремна болка, гадене, повръщане и диария

Някои нежелани реакции са съобщени след пускането на Aprovel на пазара. Нежеланите реакции с неизвестна честота са: чувство на замаяност, главоболие, нарушение на вкуса, шум в ушите, мускулни крампи, болки в ставите и мускулите, намален брой червени кръвни клетки (анемия – симптомите могат да включват умора, главоболие, недостиг на въздух при физически упражнения, световъртеж, бледност), намален брой тромбоцити, нарушена чернодробна функция, повишение на нивата на калий в кръвта, нарушена бъбречна функция, възпаление на малките кръвоносни съдове, засягащо главно кожата (състояние, известно като левкоцитокластен васкулит), тежки алергични

реакции (анафилактичен шок) и ниски нива на кръвната захар. Нечести случаи на жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите) също са били докладвани.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Aprovel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и върху блистера след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Aprovel

- Активното вещество е ирбесартан. Всяка таблетка Aprovel 300 mg съдържа 300 mg ирбесартан.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, колоиден хидратиран силициев диоксид, прежелатинизирано царевично нишесте, полуксамер 188. Моля, вижте точка 2 „Aprovel съдържа лактоза“.

Как изглежда Aprovel и какво съдържа опаковката

Aprovel 300 mg таблетки са бели до почти бели, двойноизпъкнали, с овална форма и с вдлъбнато релефно изображение на сърце от едната страна и гравирано числото 2773 от другата страна.

Aprovel 300 mg таблетки се предлагат в блистери, като всяка опаковка съдържа 14, 28, 56 или 98 таблетки. Предлагат се също и опаковки, съдържащи 56 x 1 таблетки, поставени в еднодозови блистери, като тези опаковки са предназначени за болнична употреба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител:

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

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

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

Polska

Sanofi 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

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

Листовка: информация за потребителя
Aprovel 75 mg филмирани таблетки
ирбесартан (irbesartan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Aprovel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Aprovel
3. Как да приемате Aprovel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Aprovel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Aprovel и за какво се използва

Aprovel принадлежи към група лекарства, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е вещество, което се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Aprovel предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Aprovel забавя влошаването на бъбречната функция при пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2.

Aprovel се използва при възрастни пациенти

- за лечение на високо кръвно налягане (*есенциална хипертония*)
- за предпазване на бъбреците при пациенти с високо кръвно налягане, диабет тип 2 и лабораторни данни за нарушена бъбречна функция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Aprovel

Не приемайте Aprovel

- ако сте **алергични** към ирбесартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако **сте бременна след третия месец**. (По-добре е да избягвате Aprovel и по време на ранна бременност – вижте раздела за бременност)
- ако **имате диабет или нарушена бъбречна функция** и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Aprovel, ако някое от следните се отнася за Вас:

- ако получавате **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците**
- ако имате **проблеми със сърцето**

- ако приемате Aprovel за **бъбречно заболяване в резултат на диабет**. В този случай, Вашият лекар може да провежда редовно изследване на кръвта, особено измерване нивата на калий в кръвта в случай на нарушена бъбречна функция
- ако при Вас се стигне до **ниски нива на кръвната захар** (симптомите могат да включват изпотяване, слабост, глад, световъртеж, треперене, главоболие, зачервяване или бледност, изтръпване, ускорен сърдечен ритъм), особено ако приемате лечение за диабет
- ако Ви **предстои хирургична операция** или **ще Ви се прилага анестезия**
- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - АСЕ инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Говорете с Вашия лекар, ако получите коремна болка, гадене, повръщане или диария след прием на Aprovel. Вашият лекар ще вземе решение за по-нататъшно лечение. Не спирайте да приемате лекарството Aprovel самостоятелно.

Вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Aprovel”.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате че сте бременна (или може да забременеете). Aprovel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздела за бременност).

Деца и юноши

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността все още не са напълно установени.

Други лекарства и Aprovel

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки: Ако приемате АСЕ инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Aprovel” и “Предупреждения и предпазни мерки”).

Може да се наложи да Ви се направи изследване на кръвта, ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства (като някои диуретици)
- литий-съдържащи лекарства
- репаглинид (лекарство, използвано за понижаване на нивата на кръвната захар)

Ако приемате определени болкоуспокояващи лекарства, наречени нестероидни противовъзпалителни средства, ефектът на ирбесартан може да бъде намален.

Aprovel с храна и напитки

Aprovel може да се приема със или без храна.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате, че сте бременна (или може да забременеете). Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на Aprovel преди да забременеете

или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо Aprovel. Aprovel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. Aprovel не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

Aprovel не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, говорете с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

Aprovel съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (напр. лактоза), посъветвайте се с него преди да вземете този лекарствен продукт.

Aprovel съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Aprovel

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Начин на приложение

Aprovel е предназначен за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (т.е. една чаша вода). Можете да приемате Aprovel със или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза по едно и също време всеки ден. Важно е да продължите приема на Aprovel, докато Вашият лекар не Ви посъветва друго.

- **Пациенти с високо кръвно налягане**
Обичайната доза е 150 mg веднъж дневно (две таблетки дневно). По-късно, в зависимост от повлияването на Вашето кръвно налягане, дозата може да бъде повишена до 300 mg (четири таблетки дневно) веднъж дневно
- **Пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване**
При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2, се препоръчва приема на поддържаща доза от 300 mg (четири таблетки дневно) веднъж дневно, за лечение на свързаното бъбречно заболяване.

Лекарят може да Ви препоръча и по-ниска доза, особено в началото на лечението при някои пациенти, като тези на **хемодиализа** или **на възраст над 75 години**.

Максималният ефект за понижаване на кръвното налягане трябва да се постигне 4-6 седмици след началото на лечението.

Употреба при деца и юноши

Aprovel не трябва да се прилага при деца под 18 години. Ако дете погълне от таблетките, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Aprovel

Ако случайно сте приели твърде много таблетки, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Aprovel:

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции може да са сериозни и може да изискват лекарска помощ.

Както при останалите лекарства от тази група, при пациенти приемащи ирбесартан, са докладвани редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика. Ако получите някои от тези симптоми или имате затруднено дишане, **спрете приема на Aprovel и незабавно потърсете Вашия лекар.**

Честотата на нежеланите реакции, описани по-долу е определена с помощта на следната класификация:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

Нежеланите реакции, съобщени в клиничните проучвания при пациенти, лекувани с Aprovel са:

- Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души): ако страдате от високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване, изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на калия.
- Чести (може да засегнат до 1 на 10 души): замаяност, гадене/повръщане, умора и изследванията на кръвта могат да покажат повишени нива на ензим, чрез който се оценява мускулната и сърдечна функция (ензима креатин киназа). При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване са съобщени също замаяност при изправяне от легнало или седнало положение, ниско кръвно налягане при изправяне от легнало или седнало положение, болка в ставите или мускулите и намалени нива на белтък в червените кръвни клетки (хемоглобин).
- Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души): учестена сърдечна дейност, зачервяване, кашлица, диария, нарушено храносмилане/киселини в стомаха, сексуална дисфункция (проблеми със сексуалната активност), болка в областта на гръдния кош.
- Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души): интестинален ангиоедем: подуване на червата, проявяващо се със симптоми като коремна болка, гадене, повръщане и диария

Някои нежелани реакции са съобщени след пускането на Aprovel на пазара. Нежеланите реакции с неизвестна честота са: чувство на замаяност, главоболие, нарушение на вкуса, шум в ушите, мускулни крампи, болки в ставите и мускулите, намален брой червени кръвни клетки (анемия – симптомите могат да включват умора, главоболие, недостиг на въздух при физически упражнения, световъртеж, бледност), намален брой тромбоцити, нарушена чернодробна функция, повишение на нивата на калий в кръвта, нарушена бъбречна функция, възпаление на малките кръвоносни съдове, засягащо главно кожата (състояние, известно като левкоцитокластен васкулит), тежки алергични

реакции (анафилактичен шок) и ниски нива на кръвната захар. Нечести случаи на жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите) също са били докладвани.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Aprovel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и върху блистера след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Aprovel

- Активното вещество е ирбесартан. Всяка таблетка Aprovel 75 mg съдържа 75 mg ирбесартан
- Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, хипромелоза, силициев диоксид, магнезиев стеарат, титанов диоксид, макрогол 3000, карнаубски восък. Моля, вижте точка 2 „Aprovel съдържа лактоза“.

Как изглежда Aprovel и какво съдържа опаковката

Aprovel 75 mg филмирани таблетки са бели до почти бели, двойноизпъкнали, с овална форма и с вдлъбнато релефно изображение на сърце от едната страна и гравирано числото 2871 от другата страна.

Aprovel 75 mg таблетки се предлагат в блистери, като всяка опаковка съдържа 14, 28, 30, 56, 84, 90 или 98 филмирани таблетки. Предлагат се също и опаковки, съдържащи 56 x 1 филмирани таблетки, поставени в едnodозови блистери, като тези опаковки са предназначени за болнична употреба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Франция

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166

F-37071 Tours Cedex 2 - Франция

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

Листовка: информация за потребителя
Aprovel 150 mg филмирани таблетки
ирбесартан (irbesartan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Aprovel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Aprovel
3. Как да приемате Aprovel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Aprovel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Aprovel и за какво се използва

Aprovel принадлежи към група лекарства, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е вещество, което се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Aprovel предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Aprovel забавя влошаването на бъбречната функция при пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2.

Aprovel се използва при възрастни пациенти

- за лечение на високо кръвно налягане (*есенциална хипертония*)
- за предпазване на бъбреците при пациенти с високо кръвно налягане, диабет тип 2 и лабораторни данни за нарушена бъбречна функция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Aprovel

Не приемайте Aprovel

- ако сте **алергични** към ирбесартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако **сте бременна след третия месец**. (По-добре е да избягвате Aprovel и по време на ранна бременност – вижте раздела за бременност)
- ако **имате диабет или нарушена бъбречна функция** и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Aprovel, ако някое от следните се отнася за Вас:

- ако получавате **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците**
- ако имате **проблеми със сърцето**

- ако приемате Aprovel за **бъбречно заболяване в резултат на диабет**. В този случай, Вашият лекар може да провежда редовно изследване на кръвта, особено измерване нивата на калий в кръвта в случай на нарушена бъбречна функция
- ако при Вас се стигне до **ниски нива на кръвната захар** (симптомите могат да включват изпотяване, слабост, глад, световъртеж, треперене, главоболие, зачервяване или бледност, изтръпване, ускорен сърдечен ритъм), особено ако приемате лечение за диабет
- ако Ви **предстои хирургична операция** или **ще Ви се прилага анестезия**
- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - АСЕ инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Говорете с Вашия лекар, ако получите коремна болка, гадене, повръщане или диария след прием на Aprovel. Вашият лекар ще вземе решение за по-нататъшно лечение. Не спирайте да приемате лекарството Aprovel самостоятелно.

Вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Aprovel“.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате че сте бременна (или може да забременеете). Aprovel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздела за бременност).

Деца и юноши

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността все още не са напълно установени.

Други лекарства и Aprovel

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки: Ако приемате АСЕ инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Aprovel” и “Предупреждения и предпазни мерки”).

Може да се наложи да Ви се направи изследване на кръвта, ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства (като някои диуретици)
- литий-съдържащи лекарства
- репаглинид (лекарство, използвано за понижаване на нивата на кръвната захар)

Ако приемате определени болкоуспокояващи лекарства, наречени нестероидни противовъзпалителни средства, ефектът на ирбесартан може да бъде намален.

Aprovel с храна и напитки

Aprovel може да се приема със или без храна.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате, че сте бременна (или може да забременеете). Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на Aprovel преди да забременеете

или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо Aprovel. Aprovel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. Aprovel не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

Aprovel не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, говорете с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

Aprovel съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (напр. лактоза), посъветвайте се с него преди да вземете този лекарствен продукт.

Aprovel съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Aprovel

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Начин на приложение

Aprovel е предназначен за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (т.е. една чаша вода). Можете да приемате Aprovel със или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза по едно и също време всеки ден. Важно е да продължите приема на Aprovel, докато Вашият лекар не Ви посъветва друго.

■ Пациенти с високо кръвно налягане

Обичайната доза е 150 mg веднъж дневно (две таблетки дневно). По-късно, в зависимост от повлияването на Вашето кръвно налягане, дозата може да бъде повишена до 300 mg (четири таблетки дневно) веднъж дневно

■ Пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване

При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2, се препоръчва приема на поддържаща доза от 300 mg (четири таблетки дневно) веднъж дневно, за лечение на свързаното бъбречно заболяване.

Лекарят може да Ви препоръча и по-ниска доза, особено в началото на лечението при някои пациенти, като тези на **хемодиализа** или **на възраст над 75 години**.

Максималният ефект за понижаване на кръвното налягане трябва да се постигне 4-6 седмици след началото на лечението.

Употреба при деца и юноши

Aprovel не трябва да се прилага при деца под 18 години. Ако дете погълне от таблетките, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Aprovel

Ако случайно сте приели твърде много таблетки, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Aprovel:

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции може да са сериозни и може да изискват лекарска помощ.

Както при останалите лекарства от тази група, при пациенти приемащи ирбесартан, са докладвани редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика. Ако получите някои от тези симптоми или имате затруднено дишане, **спрете приема на Aprovel и незабавно потърсете Вашия лекар.**

Честотата на нежеланите реакции, описани по-долу е определена с помощта на следната класификация:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

Нежеланите реакции, съобщени в клиничните проучвания при пациенти, лекувани с Aprovel са:

- Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души): ако страдате от високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване, изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на калия.
- Чести (може да засегнат до 1 на 10 души): замаяност, гадене/повръщане, умора и изследванията на кръвта могат да покажат повишени нива на ензим, чрез който се оценява мускулната и сърдечна функция (ензима креатин киназа). При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване са съобщени също замаяност при изправяне от легнало или седнало положение, ниско кръвно налягане при изправяне от легнало или седнало положение, болка в ставите или мускулите и намалени нива на белтък в червените кръвни клетки (хемоглобин).
- Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души): учестена сърдечна дейност, зачервяване, кашлица, диария, нарушено храносмилане/киселини в стомаха, сексуална дисфункция (проблеми със сексуалната активност), болка в областта на гръдния кош.
- Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души): интестинален ангиоедем: подуване на червата, проявяващо се със симптоми като коремна болка, гадене, повръщане и диария

Някои нежелани реакции са съобщени след пускането на Aprovel на пазара. Нежеланите реакции с неизвестна честота са: чувство на замаяност, главоболие, нарушение на вкуса, шум в ушите, мускулни крампи, болки в ставите и мускулите, намален брой червени кръвни клетки (анемия – симптомите могат да включват умора, главоболие, недостиг на въздух при физически упражнения, световъртеж, бледност), намален брой тромбоцити, нарушена чернодробна функция, повишение на нивата на калий в кръвта, нарушена бъбречна функция, възпаление на малките кръвоносни съдове, засягащо главно кожата (състояние, известно като левкоцитокластен васкулит), тежки алергични

реакции (анафилактичен шок) и ниски нива на кръвната захар. Нечести случаи на жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите) също са били докладвани.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Aprovel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и върху блистера след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Aprovel

- Активното вещество е ирбесартан. Всяка таблетка Aprovel 150 mg съдържа 150 mg ирбесартан
- Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, хипромелоза, силициев диоксид, магнезиев стеарат, титанов диоксид, макрогол 3000, карнаубски восък. Моля, вижте точка 2 „Aprovel съдържа лактоза“.

Как изглежда Aprovel и какво съдържа опаковката

Aprovel 150 mg филмирани таблетки са бели до почти бели, двойноизпъкнали, с овална форма и с вдлъбнато релефно изображение на сърце от едната страна и гравирано числото 2872 от другата страна.

Aprovel 150 mg таблетки се предлагат в блистери, като всяка опаковка съдържа 14, 28, 30, 56, 84, 90 или 98 филмирани таблетки. Предлагат се също и опаковки, съдържащи 56 x 1 филмирани таблетки, поставени в едnodозови блистери, като тези опаковки са предназначени за болнична употреба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Франция

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166

F-37071 Tours Cedex 2 - Франция

Sanofi-Aventis, S.A.

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

17404 Riells i Viabrea (Girona)

Испания

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>

Листовка: информация за потребителя
Aprovel 300 mg филмирани таблетки
ирбесартан (irbesartan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Aprovel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Aprovel
3. Как да приемате Aprovel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Aprovel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Aprovel и за какво се използва

Aprovel принадлежи към група лекарства, известни като антагонисти на ангиотензин-II рецепторите. Ангиотензин-II е вещество, което се образува в организма и се свързва с рецепторите в кръвоносните съдове, като предизвиква тяхното свиване. Това води до повишаване на кръвното налягане. Aprovel предотвратява свързването на ангиотензин-II с тези рецептори, като това води до отпускане на съдовете и понижение на кръвното налягане. Aprovel забавя влошаването на бъбречната функция при пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2.

Aprovel се използва при възрастни пациенти

- за лечение на високо кръвно налягане (*есенциална хипертония*)
- за предпазване на бъбреците при пациенти с високо кръвно налягане, диабет тип 2 и лабораторни данни за нарушена бъбречна функция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Aprovel

Не приемайте Aprovel

- ако сте **алергични** към ирбесартан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако **сте бременна след третия месец**. (По-добре е да избягвате Aprovel и по време на ранна бременност – вижте раздела за бременност)
- ако **имате диабет или нарушена бъбречна функция** и се лекувате с лекарство за понижаване на кръвното налягане, съдържащо алискирен

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Aprovel, ако някое от следните се отнася за Вас:

- ако получавате **силно повръщане или диария**
- ако имате **проблеми с бъбреците**
- ако имате **проблеми със сърцето**

- ако приемате Aprovel за **бъбречно заболяване в резултат на диабет**. В този случай, Вашият лекар може да провежда редовно изследване на кръвта, особено измерване нивата на калий в кръвта в случай на нарушена бъбречна функция
- ако при Вас се стигне до **ниски нива на кръвната захар** (симптомите могат да включват изпотяване, слабост, глад, световъртеж, треперене, главоболие, зачервяване или бледност, изтръпване, ускорен сърдечен ритъм), особено приемате лечение за диабет
- ако Ви **предстои хирургична операция** или **ще Ви се прилага анестезия**
- ако приемате някое от следните лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане:
 - АСЕ инхибитор (например еналаприл, лизиноприл, рамиприл), особено ако имате бъбречни проблеми, свързани с диабета.
 - алискирен

Вашият лекар може периодично да проверява бъбречната Ви функция, кръвното налягане и количеството на електролитите (напр. калий) в кръвта Ви.

Говорете с Вашия лекар, ако получите коремна болка, гадене, повръщане или диария след прием на Aprovel. Вашият лекар ще вземе решение за по-нататъшно лечение. Не спирайте да приемате лекарството Aprovel самостоятелно.

Вижте също информацията, озаглавена “Не приемайте Aprovel”.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате че сте бременна (или може да забременеете). Aprovel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се прилага през този период (вижте раздела за бременност).

Деца и юноши

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността все още не са напълно установени.

Други лекарства и Aprovel

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата Ви и/или да вземе други предпазни мерки: Ако приемате АСЕ инхибитор или алискирен (вижте също информацията озаглавена “Не приемайте Aprovel” и “Предупреждения и предпазни мерки”).

Може да се наложи да Ви се направи изследване на кръвта, ако приемате:

- калиеви добавки
- заместители на готварската сол, съдържащи калий
- калий-съхраняващи лекарства (като някои диуретици)
- литий-съдържащи лекарства
- репаглинид (лекарство, използвано за понижаване на нивата на кръвната захар)

Ако приемате определени болкоуспокояващи лекарства, наречени нестероидни противовъзпалителни средства, ефектът на ирбесартан може да бъде намален.

Aprovel с храна и напитки

Aprovel може да се приема със или без храна.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако смятате, че сте бременна (или може да забременеете). Вашият лекар по правило ще Ви посъветва да прекратите приема на Aprovel преди да забременеете

или веднага, щом разберете, че сте бременна, и ще Ви посъветва да вземате друго лекарство вместо Aprovel. Aprovel не се препоръчва в ранна бременност и не трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може да причини сериозно увреждане на Вашето бебе, ако се използва след третия месец на бременността.

Кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако кърмите или ако възнамерявате да започнете да кърмите. Aprovel не се препоръчва на майки, които кърмят, и Вашият лекар може да избере друго лечение за Вас, ако желаете да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

Aprovel не се очаква да въздейства върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, рядко по време на лечението на високото кръвно налягане, може да възникнат замаяност или отпадналост. Ако почувствате това, говорете с Вашия лекар преди да пристъпите към шофиране или работа с машини.

Aprovel съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (напр. лактоза), посъветвайте се с него преди да вземете този лекарствен продукт.

Aprovel съдържа натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Aprovel

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Начин на приложение

Aprovel е предназначен за **перорално приложение**. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно количество течност (т.е. една чаша вода). Можете да приемате Aprovel със или без храна. Трябва да се опитате да приемате дневната доза по едно и също време всеки ден. Важно е да продължите приема на Aprovel, докато Вашият лекар не Ви посъветва друго.

- **Пациенти с високо кръвно налягане**
Обичайната доза е 150 mg веднъж дневно (две таблетки дневно). По-късно, в зависимост от повлияването на Вашето кръвно налягане, дозата може да бъде повишена до 300 mg (четири таблетки дневно) веднъж дневно
- **Пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване**
При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2, се препоръчва приема на поддържаща доза от 300 mg (четири таблетки дневно) веднъж дневно, за лечение на свързаното бъбречно заболяване.

Лекарят може да Ви препоръча и по-ниска доза, особено в началото на лечението при някои пациенти, като тези на **хемодиализа** или **на възраст над 75 години**.

Максималният ефект за понижаване на кръвното налягане трябва да се постигне 4-6 седмици след началото на лечението.

Употреба при деца и юноши

Aprovel не трябва да се прилага при деца под 18 години. Ако дете погълне от таблетките, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Aprovel

Ако случайно сте приели твърде много таблетки, свържете се незабавно с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Aprovel:

Ако случайно сте пропуснали дневната доза, просто приемете следващата доза както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от тези реакции може да са сериозни и може да изискват лекарска помощ.

Както при останалите лекарства от тази група, при пациенти приемащи ирбесартан, са докладвани редки случаи на алергични кожни реакции (обрив, уртикария), както и локализиран оток на лицето, устните и/или езика. Ако получите някои от тези симптоми или имате затруднено дишане, **спрете приема на Aprovel и незабавно потърсете Вашия лекар.**

Честотата на нежеланите реакции, описани по-долу е определена с помощта на следната класификация:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

Нежеланите реакции, съобщени в клиничните проучвания при пациенти, лекувани с Aprovel са:

- Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души): ако страдате от високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване, изследванията на кръвта могат да покажат повишаване на калия.
- Чести (може да засегнат до 1 на 10 души): замаяност, гадене/повръщане, умора и изследванията на кръвта могат да покажат повишени нива на ензим, чрез който се оценява мускулната и сърдечна функция (ензима креатин киназа). При пациенти с високо кръвно налягане и диабет тип 2 с бъбречно заболяване са съобщени също замаяност при изправяне от легнало или седнало положение, ниско кръвно налягане при изправяне от легнало или седнало положение, болка в ставите или мускулите и намалени нива на белтък в червените кръвни клетки (хемоглобин).
- Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души): учестена сърдечна дейност, зачервяване, кашлица, диария, нарушено храносмилане/киселини в стомаха, сексуална дисфункция (проблеми със сексуалната активност), болка в областта на гръдния кош.
- Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души): интестинален ангиоедем: подуване на червата, проявяващо се със симптоми като коремна болка, гадене, повръщане и диария

Някои нежелани реакции са съобщени след пускането на Aprovel на пазара. Нежеланите реакции с неизвестна честота са: чувство на замаяност, главоболие, нарушение на вкуса, шум в ушите, мускулни крампи, болки в ставите и мускулите, намален брой червени кръвни клетки (анемия – симптомите могат да включват умора, главоболие, недостиг на въздух при физически упражнения, световъртеж, бледност), намален брой тромбоцити, нарушена чернодробна функция, повишение на нивата на калий в кръвта, нарушена бъбречна функция, възпаление на малките кръвоносни съдове, засягащо главно кожата (състояние, известно като левкоцитокластен васкулит), тежки алергични

реакции (анафилактичен шок) и ниски нива на кръвната захар. Нечести случаи на жълтеница (пожълтяване на кожата и/или бялото на очите) също са били докладвани.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Aprovel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и върху блистера след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Aprovel

- Активното вещество е ирбесартан. Всяка таблетка Aprovel 300 mg съдържа 300 mg ирбесартан
- Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, хипромелоза, силициев диоксид, магнезиев стеарат, титанов диоксид, макрогол 3000, карнаубски восък. Моля, вижте точка 2 „Aprovel съдържа лактоза“.

Как изглежда Aprovel и какво съдържа опаковката

Aprovel 300 mg филмирани таблетки са бели до почти бели, двойноизпъкнали, с овална форма и с вдлъбнато релефно изображение на сърце от едната страна и гравирани числото 2873 от другата страна.

Aprovel 300 mg таблетки се предлагат в блистери, като всяка опаковка съдържа 14, 28, 30, 56, 84, 90 или 98 филмирани таблетки. Предлагат се също и опаковки, съдържащи 56 x 1 филмирани таблетки, поставени в еднородови блистери, като тези опаковки са предназначени за болнична употреба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

1, rue de la Vierge

Ambarès & Lagrave

F-33565 Carbon Blanc Cedex - Франция

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36 Avenue Gustave Eiffel, BP 7166

F-37071 Tours Cedex 2 - Франция

Sanofi-Aventis, S.A.

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

17404 Riells i Viabrea (Girona)

Испания

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>