

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aprovel 75 mg tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 75 mg irbesartaani.

Teadaolevat toimet omav abiaine: 15,37 mg laktoosmonohüdraati tableti kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge või valkjās, kaksikkumer ja ovaalne tablett, sissepressitud südame kuju ühel poolel ja number 2771 teisel poolel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aprovel on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni raviks täiskasvanutel.

Näidustuseks on ka kasutamine neeruhaiguse ravi ühe osana antihüpertensiivse ravi skeemist hüpertensiooni ja teist tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tavaline soovitatav alg- ja säilitusannus on 150 mg 1 kord ööpäevas, koos toiduga või ilma. Aprovel annuses 150 mg üks kord ööpäevas annab üldiselt parema 24-tunnise kontrolli vererõhu üle kui 75 mg. Siiski võib kaaluda ravi alustamist 75 mg-ga, eriti hemodialüüsitavatel patsientidel ja üle 75-aastastel.

Patsientidele, kellel 150 mg 1 kord ööpäevas ei taga rahuldavat vererõhu langust, võib Aprovel'i annust suurendada kuni 300 mg-ni või lisada raviskeemi teise antihüpertensiivse ravimi (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Diureetikumi, nt hüdroklorotiasiidi lisamine on näidanud aditiivset toimet Aprovel'iga (vt lõik 4.5).

Hüpertensiivsetel teist tüüpi diabeediga haigetel alustatakse ravi 150 mg irbesartaaniga üks kord päevas ja tiitritakse see 300 mg-ni üks kord päevas, mis on neeruhaiguse korral soovitatav säilitusannus.

Aprovel'i soodne toime teist tüüpi diabeediga haigete neeruhaigusele põhineb uuringutel, kus irbesartaani kasutati lisaks teistele antihüpertensiivsetele ravimitele, et saavutada vajalikku vererõhu väärtust (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kahjustatud neerutalitlusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Hemodialüüsitavatel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist väiksema annusega (75 mg) (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega patsientidega puuduvad kliinilised kogemused.

Eakad

Kuigi üle 75-aastastel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist annusega 75 mg, ei ole annuse kohandamine eakatel tavaliselt vajalik.

Lapsed

Aprovel'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8; 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6).

Aprovel'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Intravaskulaarse vedeliku mahu vähenemine

Vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisisaldusega patsientidel võib eriti ravi algul tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Vähenenud vedelikumaht võib olla tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Aprovel'iga.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Bilateraalse neeruarteri stenoosi või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel reniin-angiotensiin-aldosteroon-i süsteemi toimivate ravimitega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi seda ei ole dokumenteeritud Aprovel'i puhul, tuleb arvestada angiotensiin-II retseptorite antagonistide samasuguse toimega.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantaatsioon

Aprovel'i manustamisel neerutalitluse häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused neerutrantsplantaadiga patsientidega.

Hüpertensiivsed teist tüüpi diabeedi ja neeruhaigusega haiged

Raskekujulise neeruhaigusega patsientide uuringu analüüsis ei olnud kõikides alagruppides irbesartaani toimed nii neeru kui kardiovaskulaarsete juhtude korral ühesugused. Tulemused olid vähem soodsad naistel ja mitte valgetel patsientidel (vt lõik 5.1).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Hüperkaleemia

Nagu ka teiste ravimitega, mis mõjutavad reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi, võib Aprovel ravi ajal tekkida hüperkaleemia, eriti neerupuudulikkuse, diabeetilisest neeruhaigusest tingitud väljendunud proteiinuuria ja/või südamepuudulikkuse esinemisel. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumisisalduse täpne jälgimine (vt lõik 4.5).

Liitium

Liitiumi ja Aprovel'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia

Sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Aprovel'i kasutamine soovitatav.

Üldised

Patsientide puhul, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi sellesse süsteemi toimivate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.5). Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Nagu ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, langetavad irbesartaan ja teised angiotensiini antagonistid vererõhku mustanahalistel märgatavalt vähem kui teistel patsientidel, võib-olla seetõttu, et mustanahaliste populatsioonis on madala reniinisisaldusega seisundid sagedasemad (vt lõik 5.1).

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Lapsed

Kuigi lastel vanuses 6...16 a on irbesartaaniga uuringuid läbi viidud, ei saa olemasolevate ebaküllaldaste andmete põhjal laiendada ravimi kasutamist lastele kuni edasiste andmete avalikustamiseni (vt lõik 4.8, 5.1 ja 5.2).

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Diureetikumid jt antihüpertensiivsed ravimid: teised antihüpertensiivsed ravimid võivad suurendada irbesartaani hüpotensiivset toimet. Aprovel'i on siiski ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega, nt beetablokaatorite, kaltsiumikanalite prolungeeritud toimega blokaatorite ja tiasiiddiureetikumidega. Eelnev ravi diureetikumi suurte annustega võib põhjustada vedeliku mahu vähenemist ja hüpotensiooni ohtu Aprovel'iga ravi alustamisel (vt lõik 4.4).

Aliskireeni sisaldavad ravimid või AKE-inhibiitorid: Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1)

Kaaliumilisandid ja kaaliumi säästvad diureetikumid: reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamise kogemuste põhjal võib samaaegselt kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimite kasutamine, mis suurendavad kaaliumi sisaldust seerumis (nt hepariin), põhjustada kaaliumi sisalduse suurenemist seerumis, mistõttu nende kooskasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Liitium: liitiumi ja AKE-inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöördumast suurenemisest. Sarnast toimet on irbesartaaniga siiani kirjeldatud väga harva. Seetõttu taolist kombinatsiooni ei soovitata (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalisüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVA-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda. Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVA-de kooskasutamine põhjustada neerutalitluse halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerutalitluse jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta: hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuronidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnenud märkimisväärseid farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus:

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3 ja 4.4).
--

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerutalitluse nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerutalitlust ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Imetamine:

Kuivõrd andmeid Aproveli kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Aproveli siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnapiimaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei mõjuta irbesartaan tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et ravi ajal võivad aeg-ajalt tekkida pööratud tunne ja väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Hüpertensiooniga patsientidel ei erinenud platseebokontrolliga uuringutes kõrvaltoimete üldine esinemissagedus irbesartaani grupis (56,2%) platseebo grupist (56,5%). Kliiniliste või laboratoorsete kõrvaltoimete tekkimise tõttu tuli ravi harvem katkestada irbesartaani grupis (3,3%) kui platseebo grupis (4,5%). Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud annusest (soovitatud annuste vahemikus), soost, vanusest, rassist ega ravi kestusest.

Diabeediga hüpertensiivsetel mikroalbuminuuria ja normaalse neerutalitlusega patsientidel täheldati 0,5% uuritustest (st aeg-ajalt) ortostaatilist pööratud tunnet ja ortostaatilist hüpotensiooni, seda esines sagedamini kui platseebo grupis.

Järgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mida teatati platseebokontrolliga uuringutest, kus 1965 hüpertensiooniga patsiendile manustati irbesartaani. Tärniga (*) on märgistatud need kõrvalnähud, mis teatati täiendavalt > 2% diabeediga hüpertensiivsetelt patsientidelt, kellel esines neerupuudulikkus ja ilmne proteiuria ning mille esinemissagedus oli suurem kui platseebo grupis.

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:
väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Loetellu on lisatud ka turustamisjärgselt esinenud kõrvaltoimeid. Need pärinevad spontaansetest teatistest.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Teadmata: trombotsütoopenia

Immuunsüsteemi häired:

Teadmata: ülitundlikkusreaktsioonid, nagu angioödeem, lööve, urtikaaria, anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk.

Ainevahetus- ja toitumishäired:

Teadmata: hüperkaleemia

Närvisüsteemi häired:

Sage: pööratustunne, ortostaatiline peapööritus*

Teadmata: vertiigo, peavalu

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Teadmata: tinnitus

Südame häired:

Aeg-ajalt: tahhükardia

Vaskulaarsed häired:

Sage: ortostaatiline hüpotensioon*

Aeg-ajalt: nahaõhetus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: köha

Seedetrakti häired:

Sage: iiveldus/oksendamine

Aeg-ajalt: kõhulahtisus, düspepsia/kõrvetised

Teadmata: maitsehäired

Maksa ja sapiteede häired:

Aeg-ajalt: ikterus

Teadmata: hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Teadmata: leukotsütoklastiline vaskuliit

Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused:

Sage: lihasskeleti valu*

Teadmata: artralgia, müalgia (mõnel juhul on kaasnenum kreatiinkinaasi taseme tõus plasmas), lihaskrambid

Neeru ja kuseteede häired:

Teadmata: neerutalitluse langus k.a neerupuudulikkus riskigrupi patsientidel (vt lõik 4.4)

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Aeg-ajalt: seksuaalsed häired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Sage: väsimus

Aeg-ajalt: valu rindkeres

Uuringud:

Väga sage: hüperkaleemiat* esines diabeediga patsientidel sagedamini irbesartaani saavate patsientide grupis kui platseebo grupis. Hüpertensiivsetest teise tüübi diabeediga mikroalbuminuriaga ja normaalse neerutalitlusega patsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 29,4% (st väga sage) 300 mg irbesartaani saanutest ja 22% platseebogrupi patsientidest. Kroonilise neerupuudulikkuse ja väljendunud

Sage: proteinuuriaga hüpertensiivsetest diabeedipatsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3% (st väga sage) irbesartaani- ja 26,3% platseebogrupsis. plasma kreatiinkinaasi aktiivsuse märkimisväärne suurenemine tekkis sageli irbesartaani grupis (1,7%). Ükski nendest juhtumitest ei seostunud lihasskeleti kliiniliste nähtudega. Kaugelearenenud diabeetilise neeruhaigusega hüpertensiivsetel patsientidel, keda raviti irbesartaaniga, täheldati 1,7% uuritutest hemoglobiini* väärtuse kliiniliselt mitteolulist alanemist.

Lapsed:

Juhuslikustatud uuringus, kus osales 318 hüpertensiivset last ja noorukit vanuses 6...16 aastat, täheldati 3-nädalases topeltpimedas faasis järgnevaid ravimiga seotud kõrvaltoimeid: peavalu (7,9%), hüpotensiooni (2,2%), pööritudunnet (1,9%), köha (0,9%). Selle uuringu 26-nädalases avatud faasis täheldati 2% lastel laboratoorsest näitajatest kõige sagedamini kõrvalekaldeid kreatiniini (6,5%) ja CK taseme tõusus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Täiskasvanutel, kellele manustati kuni 900 mg/ööpäevas 8 nädala jooksul, ei avaldunud toksilisust. Üleannustamise korral tekivad kõige suurema tõenäosusega hüpotensioon ja tahhükardia; võib tekkida ka bradükardia. Üleannustamise ravi kohta ei ole spetsiifilist informatsiooni. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Kutsuda esile oksendamine ja/või teha maoloputust, manustada aktiivsütt. Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin-II antagonist, ATC-kood: C09C A04.

Toimemehhanism: irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (tüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib ta kõik angiotensiin II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin II päritolust ja sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiini II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoterapiana ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt. Irbesartaan ei inhibeerib angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Kliinilised toimed:

Hüpertensioon

Irbesartaan langetab vererõhku, kuid südame löögisagedus muutub minimaalselt. Manustamisel üks kord ööpäevas on vererõhu langus annusest sõltuv kuni platooni annustes üle 300 mg. Annused 150...300 mg üks kord ööpäevas langetavad vererõhku lamavas ja istuvas asendis kõige madalama kontsentratsiooni korral (24 tundi pärast manustamist) keskmiselt 8...13/5...8 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo. Maksimaalne vererõhu langus saabub 3...6 tundi pärast manustamist ja vererõhku langetav toime püsib vähemalt 24 tundi. 24 tundi pärast soovitatud annuste manustamist oli vererõhu langus 60...70% vastavast maksimaalsest süstoolse ja diastoolse vererõhu langusest. 150 mg üks kord ööpäevas

manustamisel oli vererõhu langus kõige madalama kontsentratsiooni korral ja keskmine langus 24 tunni jooksul sarnane 2 korda ööpäevas manustamisele samas kogunuses.

Aprovel'i vererõhku langetav toime ilmneb 1...2 nädala jooksul, maksimaalne toime ilmneb 4...6 nädalal ravi alustamisest. Antihüpertensiivne toime säilib pikaajalise ravi ajal. Ravi katkestamisel taastub järk-järgult esialgne vererõhk. "Tagasilöögi" hüpertensiooni ei ole täheldatud.

Irbesartaani ja tiasiiddiureetikumide vererõhku langetav toime on aditiivne. Patsientidel, kelle irbesartaani monoterapiaga ei saada adekvaatset vererõhu langust, annab hüdroklorotiasiidi väikese annuse (12,5 mg) lisamine üks kord ööpäevas täiendava vererõhu languse 7...10/3...6 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo kasutamise korral.

Aprovel'i efektiivsust ei mõjuta vanus või sugu. Nagu teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, alluvad hüpertensiooniga mustanahalised patsiendid ka ravile ainult irbesartaaniga märgatavalt halvemini. Kui irbesartaani manustatakse koos hüdroklorotiasiidi väikese annusega (12,5 mg ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistel patsientidel sarnane valgetele patsientidele.

Aprovel'il ei ole kliiniliselt olulist toimet seerumi kusi happesisaldusele või kusi happe sekretsioonile uriinis.

Lapsed

318 hüpertensiivsetel või riskiga (diabeet, perekondlik hüpertensioon) lastel ja noorukitel vanuses 6...16 aastat hinnati vererõhu alanemist irbesartaani tiitritud annuste 0,5 mg/kg (madal), 1,5 mg/kg (keskmine) ja 4,5 mg/kg (kõrge) kasutamisel kolme nädala vältel. Kolmanda nädala lõpuks oli istuvas asendis süstoolse vererõhu (SeSBP) keskmine langus esmase efektiivsusnäitaja algväärtusest: 11,7 mmHg (madal annus), 9,3 mmHg (keskmine annus), 13,2 mmHg (kõrge annus). Märkimisväärset erinevust nende annuste vahel ei olnud. Istuvas asendis diastoolse vererõhu (SeDBP) kohaldatud keskmine muutus oli järgnev: 3,8 mmHg (madal annus), 3,2 mmHg (keskmine annus), 5,6 mmHg (kõrge annus). Kahenädalasel perioodil kui patsiendid juhuslikustati saama uuritavat ravimit või platseebot, esines platseebot saanud patsientidel 2,4 ja 2,0 mmHg tõus SeSBP-s ja SeDBP-s võrreldes erinevates annustes irbesartaani saanutega, vastavalt +0,1 ja -0,3 mmHg (vt lõik 4.2).

Hüpertensioon ja teist tüüpi diabeet koos neeruhaigusega

"*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)*" uuring näitas, et irbesartaan vähendab kroonilise neerupuudlikkusega neeruhaigetel haiguse progresseerumist ja proteiinuuriat. IDNT oli topeltpime, kontrollgrupiga, haigestumuse ja suremuse uuring, kus võrreldi Aprovel'i, amlodipiini ja platseebot. 1715 patsiendil, kellel esinesid hüpertensioon, teist tüüpi diabeet, proteiinuuria (≥ 900 mg/päevas) ja seerumi kreatiniini kontsentratsioon oli vahemikus 1...3 mg/dl (IDNT), uuriti Aprovel'i pikaajalist (keskmine 2,6 aastat) toimet neeruhaiguse progresseerumisele ja üldsoremusele. Aprovel'i annused tiitriti 75-lt 300 mg-ni, amlodipiini annused 2,5-lt 10 mg-ni, või kasutati platseebot. Kõikide ravigruppide patsiendid said tüüpiliselt 2 kuni 4 antihüpertensiivset ravimit (nt diureetikumi, beetablokaatorit, alfa-adrenoblokaatorit), et saavutada ettenähtud vererõhu väärtus $\leq 135/85$ mmHg või 10 mmHg süstoolse rõhu langus, kui algväärtus oli > 160 mmHg. 60% platseebogrupi patsientidest saavutas sellise soovitud vererõhu väärtuse, kusjuures irbesartaani ja amlodipiini grupis oli see vastavalt 76% ja 78%. Irbesartaan vähendas märgatavalt esmase liit-tulemusnäitaja (seerumi kreatiniinikontsentratsiooni kahekordistumine, lõppstaadiumis neeruhaigus (end-stage renal disease, ESRD) või surm) suhtelist riski. Ligikaudu 33% irbesartaani grupi patsientidest esines esmane liit-tulemusnäitaja, võrreldes 39% ja 41% platseebo ja amlodipiini grupis [suhtelise riski alanemine 20% vs platseebo ($p = 0,024$) ja suhtelise riski alanemine 23% võrreldes amlodipiiniga ($p = 0,006$)]. Kui analüüsiti esmase liit-tulemusnäitaja üksikuid komponente, ei täheldatud mingit toimet üldsoremusele, kuid leiti positiivne trend ESRD sageduse alanemises ja täheldati märkimisväärset vähenemist seerumi kreatiniinikontsentratsiooni kahekordistumises.

Ravitoime määramiseks jälgiti alagruppe vastavalt soole, rassile, vanusele, diabeedi kestusele, vererõhu algväärtusele, seerumi kreatiini kontsentratsioonile ja albumiini ekskretsioonile. Naiste ja mustanahaliste hulgas, kes moodustasid kõikidest uuritavatest vastavalt 32% ja 26%, ei olnud soodne toime neerudele ilmne, kuigi usaldusvahemik seda ei välista. Fataalseid ja mittefataalseid kardiovaskulaarseid tüsistusi hõlmava teisese tulemusnäitaja osas ei olnud uuritavate kolme grupi vahel erinevust, kuigi naistel esines irbesartaani rühmas platseeboga võrreldes rohkem ja meestel vähem mittefataalset müokardiinfarkti. Amlodipiiniga võrreldes oli irbesartaani saanud naistel

sagedamini mittefataalset müokardiinfarkti ja insulti, samas vähendas irbesartaan amlodipiiniga võrreldes uuritavate hospitaliseerimise sagedust. Nende leidudemehhanismi naistel ei osata seletada.

Uuring “*Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)*” näitas, et 300 mg irbesartaani lükkab mikroalbuminuuriaga patsientidel edasi proteinuuria avaldumist. IRMA 2 oli platseebo-kontrolliga topeltpime haigestumuse uuring 590 patsiendil teist tüüpi diabeedi, mikroalbuminuuria (30...300 mg) ja normaalse neerutalitlusega (seerumi kreatiniin $\leq 1,5$ mg/dl meestel ja $< 1,1$ mg/dl naistel). Uuring käsitles Aprovel'i pikaajalist (2 aastat) toimet kliinilise (manifesteerunud) proteinuuria (uriini albumiini ekskretsiooni määr (*urinary albumin excretion rate*, UAER) > 300 mg/ööpäevas ja UAER suurenemine vähemalt 30% algväärtusest) tekkele. Ettemääratud vererõhu eesmärkväärtus oli $\leq 135/85$ mmHg. Lisaks anti ka teisi antihüpertensiivseid ravimeid (v.a AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptorite antagonistid ja dihidropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaatorid), et saavutada vajalikku vererõhu väärtust. Kuigi kõikides gruppides saavutati sarnane vererõhu väärtus, tekkis väljendunud proteinuuria irbesartaani 300 mg grupis harvem (5,2%) võrreldes platseebogrupi (14,9%) või irbesartaani 150 mg grupiga (9,7%), näidates suhtelise riski 70% alanemist võrreldes platseeboga ($p= 0,0004$) suurema annuse korral. Glomerulaarfiltratsiooni (GFR) määra kaasnevat paranemist ravi esimese kolme kuu jooksul ei täheldatud. Kliiniliselt avaldunud proteinuuria tekke aeglustumine avaldus juba kolme kuu pärast ja püsis kogu 2-aastase perioodi jooksul. Normoalbuminuuria (< 30 mg/ööpäevas) tekkis sagedamini Aprovel 300 mg grupis (34%) kui platseebogrups (21%).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures juhuslikustatud, kontrollitud uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub irbesartaan hästi: absoluutse biosaadavuse uuringute andmetel ligikaudu 60%...80%. Samaaegne toidu tarbimine ei mõjuta märkimisväärselt irbesartaani biosaadavust.

Jaotumine

Plasmavalkudega seondub ligikaudu 96%, vere rakuliste komponentidega seondumine on ebaoluline. Jaotusruumala on 53...93 liitrit.

Biotransformatsioon

Pärast suukaudset või intravenooset ^{14}C märgistatud irbesartaani manustamist moodustas 80...85% plasmas ringlevast radioaktiivsusest muutumatul kujul irbesartaan. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniidkonjugatsiooni ja oksüdatsiooni teel. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on irbesartaanglükuroniid (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse esmalt tsütokroom P₄₅₀ ensüümi CYP2C9 poolt; isoensüüm CYP3A4 toime on ebaoluline.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Irbesartaani farmakokineetika on 10...600 mg annuste kasutamisel lineaarne ja proportsionaalne annusega. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudsete annuste kasutamisel oli imendumise suurenemine vähem kui proportsionaalne, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,5...2 tundi pärast suukaudset manustamist. Organismi totaalne kliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 3 päeva pärast ravi alustamist 1 kord ööpäevas manustamisel. Korduval 1 kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas (< 20%). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Naispatsientidel ei ole vaja annust kohandada. Irbesartaani AUC ja C_{max} olid pisut suuremad eakatel (≥ 65-aastastel) kui noorematel isikutel (18 kuni 40- aastastel). Kuid poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel ei ole vaja annust kohandada.

Eritumine

Irbesartaan ja tema metaboliidid erituvad nii biliaarset kui ka renaalset teed pidi. Pärast ^{14}C irbesartaani manustamist kas suukaudselt või intravenooselt määrati ligikaudu 20% radioaktiivsusest uriinist ja ülejäänud roojast. Vähem kui 2% annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina.

Lapsed

23 hüpertensiivsel lapsel määrati irbesartaani farmakokineetilisi näitajaid, manustades ravimit ühe- ja mitmekordselt ööpäevases annuses (2 mg/kg) kuni maksimumannuseni 150 mg irbesartaani ööpäevas nelja nädala vältel. Nendest 23 lapsest, kahekümne ühel oli farmakokineetika võrreldav täiskasvanu omaga (12 last üle 12 aastased, 9 last vanuses olid 6...12 aastat). Tulemused näitasid, et C_{max}, AUC ja kliirens olid võrreldavad täiskasvanute andmetega, kes said päevas 150 mg irbesartaani. Üks kord päevas manustamise korral täheldati irbesartaani piiratud akumulatsioonist plasmas (18%).

Neerukahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga patsientidel.

Raske maksakahjustusega patsientidega ei ole uuringuid tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ühtki ebanormaalset süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenud. Mittekliinilistes ohutusuuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg/ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg/ööpäevas makaakidel) languse punavereliblede parameetrites (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg/ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid,

plasma urea ja kreatiini sisalduse tõus), mida arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi hüpotensiivsele toimele, mis viib renaaalse perfusiooni alanemisele. Veel enam, irbesartaan tekitab jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg/ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg/ööpäevas). Kõik need muutused arvati olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50-650 mg/kg/ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduktsiooni. Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sündi taandusid. Küülikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasorganismile toksiline, k.a surmav. Ei küülikutel ega rottidel ei täheldatud teratogeenset toimet

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Kolloidne ränidioksiid
Preželatiniseeritud maisitärklis
Poloksameer 188

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on 14 tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 28 tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 56 tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 98 tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 56 x 1 tabletti PVC/PVDC/alumiinium üheannuselises perforeeritud blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. august 1997
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. august 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aprovel 150 mg tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 150 mg irbesartaani.

Teadaolevat toimet omav abiaine: 30,75 mg laktoosmonohüdraati tableti kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge või valkjās, kaksikkumer ja ovaalne tablett, sissepressitud südame kuju ühel poolel ja number 2772 teisel poolel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aprovel on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni raviks täiskasvanutel.

Näidustuseks on ka kasutamine neeruhaiguse ravi ühe osana antihüpertensiivse ravi skeemist hüpertensiooni ja teist tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tavaline soovitatav alg- ja säilitusannus on 150 mg 1 kord ööpäevas, koos toiduga või ilma. Aprovel annuses 150 mg üks kord ööpäevas annab üldiselt parema 24-tunnise kontrolli vererõhu üle kui 75 mg. Siiski võib kaaluda ravi alustamist 75 mg-ga, eriti hemodialüüsitavatel patsientidel ja üle 75-aastastel.

Patsientidele, kellel 150 mg 1 kord ööpäevas ei taga rahuldavat vererõhu langust, võib Aprovel'i annust suurendada kuni 300 mg-ni või lisada raviskeemi teise antihüpertensiivse ravimi (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Diureetikumi, nt hüdroklorotiasiidi lisamine on näidanud aditiivset toimet Aprovel'iga (vt lõik 4.5).

Hüpertensiivsetel teist tüüpi diabeediga haigetel alustatakse ravi 150 mg irbesartaaniga üks kord päevas ja tiitritakse see 300 mg-ni üks kord päevas, mis on neeruhaiguse korral soovitatav säilitusannus.

Aprovel'i soodne toime teist tüüpi diabeediga haigete neeruhaigusele põhineb uuringutel, kus irbesartaani kasutati lisaks teistele antihüpertensiivsetele ravimitele, et saavutada vajalikku vererõhu väärtust (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kahjustatud neerutalitlusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Hemodialüüsitavatel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist väiksema annusega (75 mg) (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega patsientidega puuduvad kliinilised kogemused.

Eakad

Kuigi üle 75-aastastel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist annusega 75 mg, ei ole annuse kohandamine eakatel tavaliselt vajalik.

Lapsed

Aprovel'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8; 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6).

Aprovel'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Intravaskulaarse vedeliku mahu vähenemine

Vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisisaldusega patsientidel võib eriti ravi algul tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Vähenenud vedelikumaht võib olla tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Aprovel'iga.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Bilateraalse neeruarteri stenoosi või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate ravimitega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi seda ei ole dokumenteeritud Aprovel'i puhul, tuleb arvestada angiotensiin-II retseptorite antagonistide samasuguse toimega.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantaatsioon

Aprovel'i manustamisel neerutalitluse häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused neerutrantsplantaadiga patsientidega.

Hüpertensiivsed teist tüüpi diabeedi ja neeruhaigusega haiged

Raskekujulise neeruhaigusega patsientide uuringu analüüsis ei olnud kõikides alagruppides irbesartaani toimed nii neeru kui kardiovaskulaarsete juhtude korral ühesugused. Tulemused olid vähem soodsad naistel ja mitte valgetel patsientidel (vt lõik 5.1).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Hüperkaleemia

Nagu ka teiste ravimitega, mis mõjutavad reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi, võib Aprovel ravi ajal tekkida hüperkaleemia, eriti neerupuudulikkuse, diabeetilisest neeruhaigusest tingitud väljendunud proteiinuuria ja/või südamepuudulikkuse esinemisel. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumisisalduse täpne jälgimine (vt lõik 4.5).

Liitium

Liitiumi ja Aprovel'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia

Sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Aprovel'i kasutamine soovitatav.

Üldised

Patsientide puhul, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi sellesse süsteemi toimivate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.5). Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Nagu ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, langetavad irbesartaan ja teised angiotensiini antagonistid vererõhku mustanahalistel märgatavalt vähem kui teistel patsientidel, võib-olla seetõttu, et mustanahaliste populatsioonis on madala reniinisisaldusega seisundid sagedasemad (vt lõik 5.1).

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Lapsed

Kuigi lastel vanuses 6...16 a on irbesartaaniga uuringuid läbi viidud, ei saa olemasolevate ebaküllaldaste andmete põhjal laiendada ravimi kasutamist lastele kuni edasiste andmete avalikustamiseni (vt lõik 4.8, 5.1 ja 5.2).

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Diureetikumid jt antihüpertensiivsed ravimid: teised antihüpertensiivsed ravimid võivad suurendada irbesartaani hüpotensiivset toimet. Kuid Aprovel'i on siiski ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega, nt beetablokaatorite, kaltsiumikanalite prolungeeritud toimega

blokaatorite ja tiasiiddiureetikumidega. Eelnev ravi diureetikumi suurte annustega võib põhjustada vedeliku mahu vähenemist ja hüpotensiooni ohtu Aprovel'iga ravi alustamisel (vt lõik 4.4).

Aliskireeni sisaldavad ravimid või AKE-inhibiitorid: Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoteraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1)

Kaaliumilisandid ja kaaliumi säästvad diureetikumid: reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamise kogemuste põhjal võib samaaegselt kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimite kasutamine, mis suurendavad kaaliumi sisaldust seerumis (nt hepariin), põhjustada kaaliumi sisalduse suurenemist seerumis, mistõttu nende kooskasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Liitium: liitiumi ja AKE-inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöördumast suurenemisest. Sarnast toimet on irbesartaaniga siiani kirjeldatud väga harva. Seetõttu taolist kombinatsiooni ei soovitata (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalisüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVA-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda. Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVA-de kooskasutamine põhjustada neerutalitluse halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerutalitluse jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta: hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuroniidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnenud märkimisväärseid farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus:

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3 ja 4.4).
--

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerutalitluse nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerutalitlust ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Imetamine:

Kuivõrd andmeid Aprovel'i kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Aprovel'i siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnapiimaga toidetakse vastündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei mõjuta irbesartaan tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et ravi ajal võivad aeg-ajalt tekkida pööratustunne ja väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Hüpertensiooniga patsientidel ei erinenud platseebokontrolliga uuringutes kõrvaltoimete üldine esinemissagedus irbesartaani grupis (56,2%) platseebo grupist (56,5%). Kliiniliste või laboratoorsete kõrvaltoimete tekkimise tõttu tuli ravi harvem katkestada irbesartaani grupis (3,3%) kui platseebo grupis (4,5%). Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud annusest (soovitatud annuste vahemikus), soost, vanusest, rassist ega ravi kestusest.

Diabeediga hüpertensiivsetel mikroalbuminuuriaga ja normaalse neerutalitlusega patsientidel täheldati 0,5% uuritustest (st aeg-ajalt) ortostaatilist pööratustunnet ja ortostaatilist hüpotensiooni, seda esines sagedamini kui platseebo grupis.

Järgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mida teatati platseebokontrolliga uuringutest, kus 1965 hüpertensiooniga patsiendile manustati irbesartaani. Tärniga (*) on märgistatud need kõrvalnähud, mis teatati täiendavalt > 2% diabeediga hüpertensiivsetelt patsientidelt, kellel esines neerupuudulikkus ja ilmne proteiinuuria ning mille esinemissagedus oli suurem kui platseebo grupis.

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:
väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Loetellu on lisatud ka turustamisjärgselt esinenud kõrvaltoimeid. Need pärinevad spontaansetest teatistest.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Teadmata: trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired:

Teadmata: ülitundlikkusreaktsioonid, nagu angioödeem, lööve, urtikaaria, anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk.

Ainevahetus- ja toitumishäired:

Teadmata: hüperkaleemia

Närvisüsteemi häired:

Sage: pööratustunne, ortostaatiline peapööritus*

Teadmata: vertiigo, peavalu

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Teadmata: tinnitus

Südame häired:

Aeg-ajalt: tahhükardia

Vaskulaarsed häired:

Sage: ortostaatiline hüpotensioon*

Aeg-ajalt: nahaõhetus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: köha

Seedetrakti häired:

Sage: iiveldus/oksendamine

Aeg-ajalt: kõhulahtisus, düspepsia/kõrvetised

Teadmata: maitsehäired

Maksa ja sapiteede häired:

Aeg-ajalt: ikterus

Teadmata: hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Teadmata: leukotsütoklastiline vaskuliit

Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused:

Sage: lihasskeleti valu*

Teadmata: artralgia, müalgia (mõnel juhul on kaasnenud kreatiinkinaasi taseme tõus plasmas), lihaskrambid

Neeru ja kuseteede häired:

Teadmata: neerutalitluse langus k.a neerupuudulikkus riskigrupi patsientidel (vt lõik 4.4)

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Aeg-ajalt: seksuaalsed häired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Sage: väsimus

Aeg-ajalt: valu rindkeres

Uuringud:

Väga sage: hüperkaleemiat* esines diabeediga patsientidel sagedamini irbesartaani saavate patsientide grupis kui platseebo grupis. Hüpertensiivsetest teise tüübi diabeediga mikroalbuminuriaga ja normaalse neerutalitlusega patsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 29,4% (st väga sage) 300 mg irbesartaani saanutest ja 22% platseebogrupi patsientidest. Kroonilise neerupuudulikkuse ja väljendunud

Sage: proteinuuriaga hüpertensiivsetest diabeedipatsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3% (st väga sage) irbesartaani- ja 26,3% platseebogrupid. plasma kreatiinkinaasi aktiivsuse märkimisväärne suurenemine tekkis sageli irbesartaani grupis (1,7%). Ükski nendest juhtumitest ei seostunud lihasskeleti kliiniliste nähtudega. Kaugelearenenud diabeetilise neeruhaigusega hüpertensiivsetel patsientidel, keda raviti irbesartaaniga, täheldati 1,7% uuritutest hemoglobiini* väärtuse kliiniliselt mitteolulist alanemist.

Lapsed

Juhuslikustatud uuringus, kus osales 318 hüpertensiivset last ja noorukit vanuses 6...16 aastat, täheldati 3-nädalases topeltpimedas faasis järgnevaid ravimiga seotud kõrvaltoimeid: peavalu (7,9%), hüpotensiooni (2,2%), pööratud tunnet (1,9%), köha (0,9%). Selle uuringu 26-nädalases avatud faasis täheldati 2% lastel laboratoorsest näitajatest kõige sagedamini kõrvalekaldeid kreatiniini (6,5%) ja CK taseme tõusus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Täiskasvanutel, kellele manustati kuni 900 mg/ööpäevas 8 nädala jooksul, ei avaldunud toksilisust. Üleannustamise korral tekivad kõige suurema tõenäosusega hüpotensioon ja tahhükardia; võib tekkida ka bradükardia. Üleannustamise ravi kohta ei ole spetsiifilist informatsiooni. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Kutsuda esile oksendamine ja/või teha maoloputust, manustada aktiivsütt. Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin-II antagonist, ATC-kood: C09C A04.

Toimemehhanism: irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (tüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib ta kõik angiotensiin II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin II päritolust ja sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiini II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoterapiaplane ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt. Irbesartaan ei inhibeerib angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Kliinilised toimed:

Hüpertensioon

Irbesartaan langetab vererõhku, kuid südame löögisagedus muutub minimaalselt. Manustamisel üks kord ööpäevas on vererõhu langus annusest sõltuv kuni platooni annustes üle 300 mg. Annused 150...300 mg üks kord ööpäevas langetavad vererõhku lamavas ja istuvas asendis kõige madalama kontsentratsiooni korral (24 tundi pärast manustamist) keskmiselt 8...13/5...8 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo. Maksimaalne vererõhu langus saabub 3...6 tundi pärast manustamist ja vererõhku langetav toime püsib vähemalt 24 tundi. 24 tundi pärast soovitatud annuste manustamist oli vererõhu langus 60...70% vastavast maksimaalsest süstoolse ja diastoolse vererõhu langusest. 150 mg üks kord ööpäevas

manustamisel oli vererõhu langus kõige madalama kontsentratsiooni korral ja keskmine langus 24 tunni jooksul sarnane 2 korda ööpäevas manustamisele samas kogunuses.

Aprovel'i vererõhku langetav toime ilmneb 1...2 nädala jooksul, maksimaalne toime ilmneb 4...6 nädalal ravi alustamisest. Antihüpertensiivne toime säilib pikaajalise ravi ajal. Ravi katkestamisel taastub järk-järgult esialgne vererõhk. "Tagasilöögi" hüpertensiooni ei ole täheldatud.

Irbesartaani ja tiasiiddiureetikumide vererõhku langetav toime on aditiivne. Patsientidel, kellel irbesartaani monoterapiaga ei saada adekvaatset vererõhu langust, annab hüdroklorotiasiidi väikese annuse (12,5 mg) lisamine üks kord ööpäevas täiendava vererõhu languse 7...10/3...6 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo kasutamise korral.

Aprovel'i efektiivsust ei mõjuta vanus või sugu. Nagu teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, alluvad hüpertensiooniga mustanahalised patsiendid ka ravile ainult irbesartaaniga märgatavalt halvemini. Kui irbesartaani manustatakse koos hüdroklorotiasiidi väikese annusega (12,5 mg ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistel patsientidel sarnane valgetele patsientidele.

Aprovel'il ei ole kliiniliselt olulist toimet seerumi kusi happesisaldusele või kusi happe sekretsioonile uriinis.

Lapsed

318 hüpertensiivsetel või riskiga (diabeet, perekondlik hüpertensioon) lastel ja noorukitel vanuses 6...16 aastat hinnati vererõhu alanemist irbesartaani tiitritud annuste 0,5 mg/kg (madal), 1,5 mg/kg (keskmine) ja 4,5 mg/kg (kõrge) kasutamisel kolme nädala vältel. Kolmanda nädala lõpuks oli istuvas asendis süstoolse vererõhu (SeSBP) keskmine langus esmase efektiivsusnäitaja algväärtusest: 11,7 mmHg (madal annus), 9,3 mmHg (keskmine annus), 13,2 mmHg (kõrge annus). Märkimisväärset erinevust nende annuste vahel ei olnud. Istuvas asendis diastoolse vererõhu (SeDBP) kohaldatud keskmine muutus oli järgnev: 3,8 mmHg (madal annus), 3,2 mmHg (keskmine annus), 5,6 mmHg (kõrge annus). Kahenädalasel perioodil kui patsiendid juhuslikustati saama uuritavat ravimit või platseebot, esines platseebot saanud patsientidel 2,4 ja 2,0 mmHg tõus SeSBP-s ja SeDBP-s võrreldes erinevates annustes irbesartaani saanutega, vastavalt +0,1 ja -0,3 mmHg (vt lõik 4.2).

Hüpertensioon ja teist tüüpi diabeet koos neeruhaigusega

"*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)*" uuring näitas, et irbesartaan vähendab kroonilise neerupuudlikkusega neeruhaigetel haiguse progresseerumist ja proteiinuuriat. IDNT oli topeltpime, kontrollgrupiga, haigestumuse ja suremuse uuring, kus võrreldi Aprovel'i, amlodipiini ja platseebot. 1715 patsiendil, kellel esinesid hüpertensioon, teist tüüpi diabeet, proteiinuuria (≥ 900 mg/päevas) ja seerumi kreatiniini kontsentratsioon oli vahemikus 1...3 mg/dl (IDNT), uuriti Aprovel'i pikaajalist (keskmine 2,6 aastat) toimet neeruhaiguse progresseerumisele ja üldsuremusele. Aprovel'i annused tiitriti 75-lt 300 mg-ni, amlodipiini annused 2,5-lt 10 mg-ni, või kasutati platseebot. Kõikide ravigruppide patsiendid said tüüpiliselt 2 kuni 4 antihüpertensiivset ravimit (nt diureetikumi, beetablokaatorit, alfa-adrenoblokaatorit), et saavutada ettenähtud vererõhu väärtus $\leq 135/85$ mmHg või 10 mmHg süstoolse rõhu langus, kui algväärtus oli > 160 mmHg. 60% platseebogrupi patsientidest saavutas sellise soovitud vererõhu väärtuse, kusjuures irbesartaani ja amlodipiini grupis oli see vastavalt 76% ja 78%. Irbesartaan vähendas märgatavalt esmase liit-tulemusnäitaja (seerumi kreatiniinikontsentratsiooni kahekordistumine, lõppstaadiumis neeruhaigus (end-stage renal disease, ESRD) või surm) suhtelist riski. Ligikaudu 33% irbesartaani grupi patsientidest esines esmane liit-tulemusnäitaja, võrreldes 39% ja 41% platseebo ja amlodipiini grupis [suhtelise riski alanemine 20% vs platseebo ($p = 0,024$) ja suhtelise riski alanemine 23% võrreldes amlodipiiniga ($p = 0,006$)]. Kui analüüsiti esmase liit-tulemusnäitaja üksikuid komponente, ei täheldatud mingit toimet üldsuremusele, kuid leiti positiivne trend ESRD sageduse alanemises ja täheldati märkimisväärset vähenemist seerumi kreatiniinikontsentratsiooni kahekordistumises.

Ravitoime määramiseks jälgiti alagruppe vastavalt soole, rassile, vanusele, diabeedi kestusele, vererõhu algväärtusele, seerumi kreatiini kontsentratsioonile ja albumiini ekskretsioonile. Naiste ja mustanahaliste hulgas, kes moodustasid kõikidest uuritavatest vastavalt 32% ja 26%, ei olnud soodne toime neerudele ilmne, kuigi usaldusvahemik seda ei välista. Fataalseid ja mittefataalseid kardiovaskulaarseid tüsistusi hõlmava teisese tulemusnäitaja osas ei olnud uuritavate kolme grupi vahel erinevust, kuigi naistel esines irbesartaani rühmas platseeboga võrreldes rohkem ja meestel vähem mittefataalset müokardiinfarkti. Amlodipiiniga võrreldes oli irbesartaani saanud naistel

sagedamini mittefataalset müokardiinfarkti ja insulti, samas vähendas irbesartaan amlodipiiniga võrreldes uuritavate hospitaliseerimise sagedust. Nende leidudemehhanismi naistel ei osata seletada.

Uuring “*Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)*” näitas, et 300 mg irbesartaani lükkab mikroalbuminuuriaga patsientidel edasi proteinuuria avaldumist. IRMA 2 oli platseebo-kontrolliga topeltpime haigestumuse uuring 590 patsiendil teist tüüpi diabeedi, mikroalbuminuuria (30...300 mg) ja normaalse neerutalitlusega (seerumi kreatiniin \leq 1,5 mg/dl meestel ja $<$ 1,1 mg/dl naistel). Uuring käsitles Aprovel’i pikaajalist (2 aastat) toimet kliinilise (manifesteerunud) proteinuuria (uriini albumiini ekskretsiooni määr (*urinary albumin excretion rate*, UAER) $>$ 300 mg/ööpäevas ja UAER suurenemine vähemalt 30% algväärtusest) tekkele. Ettemääratud vererõhu eesmärkväärtus oli \leq 135/85 mmHg. Lisaks anti ka teisi antihüpertensiivseid ravimeid (v.a AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptorite antagonistid ja dihidropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaatorid), et saavutada vajalikku vererõhu väärtust. Kuigi kõikides gruppides saavutati sarnane vererõhu väärtus, tekkis väljendunud proteinuuria irbesartaani 300 mg grupis harvem (5,2%) võrreldes platseebogrupi (14,9%) või irbesartaani 150 mg grupiga (9,7%), näidates suhtelise riski 70% alanemist võrreldes platseeboga ($p= 0,0004$) suurema annuse korral. Glomerulaarfiltratsiooni (GFR) määra kaasnevat paranemist ravi esimese kolme kuu jooksul ei täheldatud. Kliiniliselt avaldunud proteinuuria tekke aeglustumine avaldus juba kolme kuu pärast ja püsis kogu 2-aastase perioodi jooksul. Normoalbuminuuria ($<$ 30 mg/ööpäevas) tekkis sagedamini Aprovel 300 mg grupis (34%) kui platseebogrupis (21%).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures juhuslikustatud, kontrollitud uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteeraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub irbesartaan hästi: absoluutse biosaadavuse uuringute andmetel ligikaudu 60%...80%. Samaaegne toidu tarbimine ei mõjuta märkimisväärselt irbesartaani biosaadavust.

Jaotumine

Plasmavalkudega seondub ligikaudu 96%, vere rakuliste komponentidega seondumine on ebaoluline. Jaotusruumala on 53...93 liitrit.

Biotransformatsioon

Pärast suukaudset või intravenooset ^{14}C märgistatud irbesartaani manustamist moodustas 80...85% plasmas ringlevast radioaktiivsusest muutumatul kujul irbesartaan. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniidkonjugatsioon ja oksüdatsiooni teel. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on irbesartaanglükuroniid (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse esmalt tsütokroom P₄₅₀ ensüümi CYP2C9 poolt; isoensüüm CYP3A4 toime on ebaoluline.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Irbesartaani farmakokineetika on 10...600 mg annuste kasutamisel lineaarne ja proportsionaalne annusega. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudsete annuste kasutamisel oli imendumise suurenemine vähem kui proportsionaalne, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,5...2 tundi pärast suukaudset manustamist. Organismi totaalne kliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 3 päeva pärast ravi alustamist 1 kord ööpäevas manustamisel. Korduval 1 kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas (< 20%). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Naispatsientidel ei ole vaja annust kohandada. Irbesartaani AUC ja C_{max} olid pisut suuremad eakatel (≥ 65-aastastel) kui noorematel isikutel (18 kuni 40- aastastel). Kuid poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel ei ole vaja annust kohandada.

Eritumine

Irbesartaan ja tema metaboliidid erituvad nii biliaarset kui ka renaalset teed pidi. Pärast ^{14}C irbesartaani manustamist kas suukaudselt või intravenooselt määrati ligikaudu 20% radioaktiivsusest uriinist ja ülejäänud roojast. Vähem kui 2% annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina.

Lapsed

23 hüpertensiivsel lapsel määrati irbesartaani farmakokineetilisi näitajaid, manustades ravimit ühe- ja mitmekordselt ööpäevases annuses (2 mg/kg) kuni maksimumannuseni 150 mg irbesartaani ööpäevas nelja nädala vältel. Nendest 23 lapsest, kahekümne ühel oli farmakokineetika võrreldav täiskasvanu omaga (12 last üle 12 aastased, 9 last vanuses olid 6...12 aastat). Tulemused näitasid, et C_{max}, AUC ja kliirens olid võrreldavad täiskasvanute andmetega, kes said päevas 150 mg irbesartaani. Üks kord päevas manustamise korral täheldati irbesartaani piiratud akumulatsioonist plasmas (18%).

Neerukahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga patsientidel.

Raske maksakahjustusega patsientidega ei ole uuringuid tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ühtki ebanormaalset süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenud. Mittekliinilistes ohutusuuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg/ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg/ööpäevas makaakidel) languse punavereliblede parameetrites (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg/ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes

degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, plasma urea ja kreatiniini sisalduse tõus), mida arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi hüpotensiivsele toimele, mis viib renaaalse perfusiooni alanemisele. Veel enam, irbesartaan tekitab jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg/ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg/ööpäevas). Kõik need muutused arvati olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50-650 mg/kg/ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduktsiooni. Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sündi taandusid. Küülikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasorganismile toksiline, k.a surmav. Ei küülikutel ega rottidel ei täheldatud teratogeenset toimet

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Kolloidne ränidioksiid
Preželatiniseeritud maisitärklis
Poloksameer 188

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on 14 tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 28 tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 56 tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 98 tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 56 x 1 tabletti PVC/PVDC/alumiinium üheannuselises perforeeritud blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. august 1997
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. august 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aprovel 300 mg tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 300 mg irbesartaani.

Teadaolevat toimet omav abiaine: 61,50 mg laktoosmonohüdraati tableti kohta.

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge või valkjās, kaksikkumer ja ovaalne tablett, sissepressitud südame kuju ühel poolel ja number 2773 teisel poolel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aprovel on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni raviks täiskasvanutel.

Näidustuseks on ka kasutamine neeruhaiguse ravi ühe osana antihüpertensiivse ravi skeemist hüpertensiooni ja teist tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tavaline soovitatav alg- ja säilitusannus on 150 mg 1 kord ööpäevas, koos toiduga või ilma. Aprovel annuses 150 mg üks kord ööpäevas annab üldiselt parema 24-tunnise kontrolli vererõhu üle kui 75 mg. Siiski võib kaaluda ravi alustamist 75 mg-ga, eriti hemodialüüsitavatel patsientidel ja üle 75-aastastel.

Patsientidele, kellel 150 mg 1 kord ööpäevas ei taga rahuldavat vererõhu langust, võib Aprovel'i annust suurendada kuni 300 mg-ni või lisada raviskeemi teise antihüpertensiivse ravimi (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Diureetikumi, nt hüdroklorotiasiidi lisamine on näidanud aditiivset toimet Aprovel'iga (vt lõik 4.5).

Hüpertensiivsetel teist tüüpi diabeediga haigetel alustatakse ravi 150 mg irbesartaaniga üks kord päevas ja tiitritakse see 300 mg-ni üks kord päevas, mis on neeruhaiguse korral soovitatav säilitusannus.

Aprovel'i soodne toime teist tüüpi diabeediga haigete neeruhaigusele põhineb uuringutel, kus irbesartaani kasutati lisaks teistele antihüpertensiivsetele ravimitele, et saavutada vajalikku vererõhu väärtust (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kahjustatud neerutalitlusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Hemodialüüsitavatel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist väiksema annusega (75 mg) (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega patsientidega puuduvad kliinilised kogemused.

Eakad

Kuigi üle 75-aastastel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist annusega 75 mg, ei ole annuse kohandamine eakatel tavaliselt vajalik.

Lapsed

Aprovel'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8; 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6).

Aprovel'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Intravaskulaarse vedeliku mahu vähenemine

Vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisisaldusega patsientidel võib eriti ravi algul tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Vähenenud vedelikumaht võib olla tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Aprovel'iga.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Bilateraalse neeruarteri stenoosi või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate ravimitega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi seda ei ole dokumenteeritud Aprovel'i puhul, tuleb arvestada angiotensiin-II retseptorite antagonistide samasuguse toimega.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantaatsioon

Aprovel'i manustamisel neerutalitluse häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused neerutrantsplantaadiga patsientidega.

Hüpertensiivsed teist tüüpi diabeedi ja neeruhaigusega haiged

Raskekujulise neeruhaigusega patsientide uuringu analüüsis ei olnud kõikides alagruppides irbesartaani toimed nii neeru kui kardiovaskulaarsete juhtude korral ühesugused. Tulemused olid vähem soodsad naistel ja mitte valgetel patsientidel (vt lõik 5.1).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Hüperkaleemia

Nagu ka teiste ravimitega, mis mõjutavad reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi, võib Aprovel ravi ajal tekkida hüperkaleemia, eriti neerupuudulikkuse, diabeetilisest neeruhaigusest tingitud väljendunud proteiinuuria ja/või südamepuudulikkuse esinemisel. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumisisalduse täpne jälgimine (vt lõik 4.5).

Liitium

Liitiumi ja Aprovel'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia

Sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Aprovel'i kasutamine soovitatav.

Üldised

Patsientide puhul, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi sellesse süsteemi toimivate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.5). Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Nagu ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, langetavad irbesartaan ja teised angiotensiini antagonistid vererõhku mustanahalistel märgatavalt vähem kui teistel patsientidel, võib-olla seetõttu, et mustanahaliste populatsioonis on madala reniinisisaldusega seisundid sagedasemad (vt lõik 5.1).

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Lapsed

Kuigi lastel vanuses 6...16 a on irbesartaaniga uuringuid läbi viidud, ei saa olemasolevate ebaküllaldaste andmete põhjal laiendada ravimi kasutamist lastele kuni edasiste andmete avalikustamiseni (vt lõik 4.8, 5.1 ja 5.2).

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Diureetikumid jt antihüpertensiivsed ravimid: teised antihüpertensiivsed ravimid võivad suurendada irbesartaani hüpotensiivset toimet. Kuid Aprovel'i on siiski ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega, nt beetablokaatorite, kaltsiumikanalite prolungeeritud toimega blokaatorite ja tiasiiddiureetikumidega. Eelnev ravi diureetikumi suurte annustega võib põhjustada vedeliku mahu vähenemist ja hüpotensiooni ohtu Aprovel'iga ravi alustamisel (vt lõik 4.4).

Aliskireeni sisaldavad ravimid või AKE-inhibiitorid: Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1)

Kaaliumilisandid ja kaaliumi säästvad diureetikumid: reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamise kogemuste põhjal võib samaaegselt kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimite kasutamine, mis suurendavad kaaliumi sisaldust seerumis (nt hepariin), põhjustada kaaliumi sisalduse suurenemist seerumis, mistõttu nende kooskasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Liitium: liitiumi ja AKE-inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöördumast suurenemisest. Sarnast toimet on irbesartaaniga siiani kirjeldatud väga harva. Seetõttu taolist kombinatsiooni ei soovitata (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüültsalitsüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVA-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda. Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVA-de kooskasutamine põhjustada neerutalitluse halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerutalitluse jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta: hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuronidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnenud märkimisväärseid farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus:

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3 ja 4.4).
--

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kui võrd usaldusväärset epidemioloogilist andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerutalitluse nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerutalitlust ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Imetamine:

Kuivõrd andmeid Aproveli kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Aproveli siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnapiimaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei mõjuta irbesartaan tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et ravi ajal võivad aeg-ajalt tekkida pööratud tunne ja väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Hüpertensiooniga patsientidel ei erinenud platseebokontrolliga uuringutes kõrvaltoimete üldine esinemissagedus irbesartaani grupis (56,2%) platseebo grupist (56,5%). Kliiniliste või laboratoorsete kõrvaltoimete tekkimise tõttu tuli ravi harvem katkestada irbesartaani grupis (3,3%) kui platseebo grupis (4,5%). Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud annusest (soovitatud annuste vahemikus), soost, vanusest, rassist ega ravi kestusest.

Diabeediga hüpertensiivsetel mikroalbuminuuria ja normaalse neerutalitlusega patsientidel täheldati 0,5% uuritustest (st aeg-ajalt) ortostaatilist pööratud tunnet ja ortostaatilist hüpotensiooni, seda esines sagedamini kui platseebo grupis.

Järgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mida teatati platseebokontrolliga uuringutest, kus 1965 hüpertensiooniga patsiendile manustati irbesartaani. Tärniga (*) on märgistatud need kõrvalnähud, mis teatati täiendavalt > 2% diabeediga hüpertensiivsetelt patsientidelt, kellel esines neerupuudulikkus ja ilmne proteiinuuria ning mille esinemissagedus oli suurem kui platseebo grupis.

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:
väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Loetellu on lisatud ka turustamisjärgselt esinenud kõrvaltoimeid. Need pärinevad spontaansetest teatistest.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Teadmata: trombotsütoopenia

Immuunsüsteemi häired:

Teadmata: ülitundlikkusreaktsioonid, nagu angioödeem, lööve, urtikaaria, anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk.

Ainevahetus- ja toitumishäired:

Teadmata: hüperkaleemia

Närvisüsteemi häired:

Sage: pööratustunne, ortostaatiline peapööritus*

Teadmata: vertiigo, peavalu

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Teadmata: tinnitus

Südame häired:

Aeg-ajalt: tahhükardia

Vaskulaarsed häired:

Sage: ortostaatiline hüpotensioon*

Aeg-ajalt: nahaõhetus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: köha

Seedetrakti häired:

Sage: iiveldus/oksendamine

Aeg-ajalt: kõhulahtisus, düspepsia/kõrvetised

Teadmata: maitsehäired

Maksa ja sapiteede häired:

Aeg-ajalt: ikterus

Teadmata: hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Teadmata: leukotsütoklastiline vaskuliit

Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused:

Sage: lihasskeleti valu*

Teadmata: artralgia, müalgia (mõnel juhul on kaasnenud kreatiinkinaasi taseme tõus plasmas), lihaskrambid

Neeru ja kuseteede häired:

Teadmata: neerutalitluse langus k.a neerupuudulikkus riskigrupi patsientidel (vt lõik 4.4)

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Aeg-ajalt: seksuaalsed häired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Sage: väsimus

Aeg-ajalt: valu rindkeres

Uuringud:

Väga sage: hüperkaleemiat* esines diabeediga patsientidel sagedamini irbesartaani saavate patsientide grupis kui platseebo grupis. Hüpertensiivsetest teise tüübi diabeediga mikroalbuminuriaga ja normaalse neerutalitlusega patsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 29,4% (st väga sage) 300 mg irbesartaani saanutest ja 22% platseebogrupi patsientidest. Kroonilise neerupuudulikkuse ja väljendunud

Sage: proteiinuuriaga hüpertensiivsetest diabeedipatsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3% (st väga sage) irbesartaani- ja 26,3% platseebogrupsis. plasma kreatiinkinaasi aktiivsuse märkimisväärne suurenemine tekkis sageli irbesartaani grupsis (1,7%). Ükski nendest juhtumitest ei seostunud lihasskeleti kliiniliste nähtudega. Kaugelearenenud diabeetilise neeruhaigusega hüpertensiivsetel patsientidel, keda raviti irbesartaaniga, täheldati 1,7% uuritutest hemoglobiini* väärtuse kliiniliselt mitteolulist alanemist.

Lapsed

Juhuslikustatud uuringus, kus osales 318 hüpertensiivset last ja noorukit vanuses 6...16 aastat, täheldati 3-nädalases topeltpimedas faasis järgnevaid ravimiga seotud kõrvaltoimeid: peavalu (7,9%), hüpotensiooni (2,2%), pööratud tunnet (1,9%), köha (0,9%). Selle uuringu 26-nädalases avatud faasis täheldati 2% lastel laboratoorsetest näitajatest kõige sagedamini kõrvalekaldeid kreatiniini (6,5%) ja CK taseme tõusus.

4.9 Üleannustamine

Täiskasvanutel, kellele manustati kuni 900 mg/ööpäevas 8 nädala jooksul, ei avaldunud toksilisust. Üleannustamise korral tekivad kõige suurema tõenäosusega hüpotensioon ja tahhükardia; võib tekkida ka bradükardia. Üleannustamise ravi kohta ei ole spetsiifilist informatsiooni. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Kutsuda esile oksendamine ja/või teha maoloputust, manustada aktiivsütt. Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin-II antagonist, ATC-kood: C09C A04.

Toimemehhanism: irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (tüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib ta kõik angiotensiin II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin II päritolust ja sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiini II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoterapiana ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt. Irbesartaan ei inhibeerib angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Kliinilised toimed:

Hüpertensioon

Irbesartaan langetab vererõhku, kuid südame löögisagedus muutub minimaalselt. Manustamisel üks kord ööpäevas on vererõhu langus annusest sõltuv kuni platooni annustes üle 300 mg. Annused 150...300 mg üks kord ööpäevas langetavad vererõhku lamavas ja istuvas asendis kõige madalama kontsentratsiooni korral (24 tundi pärast manustamist) keskmiselt 8...13/5...8 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo. Maksimaalne vererõhu langus saabub 3...6 tundi pärast manustamist ja vererõhku langetav toime püsib vähemalt 24 tundi. 24 tundi pärast soovitatud annuste manustamist oli vererõhu langus 60...70% vastavast maksimaalsest süstoolse ja diastoolse vererõhu langusest. 150 mg üks kord ööpäevas

manustamisel oli vererõhu langus kõige madalama kontsentratsiooni korral ja keskmine langus 24 tunni jooksul sarnane 2 korda ööpäevas manustamisele samas kogunuses.

Aprovel'i vererõhku langetav toime ilmneb 1...2 nädala jooksul, maksimaalne toime ilmneb 4...6 nädalal ravi alustamisest. Antihüpertensiivne toime säilib pikaajalise ravi ajal. Ravi katkestamisel taastub järk-järgult esialgne vererõhk. "Tagasilöögi" hüpertensiooni ei ole täheldatud.

Irbesartaani ja tiasiiddiureetikumide vererõhku langetav toime on aditiivne. Patsientidel, kelle irbesartaani monoterapiaga ei saada adekvaatset vererõhu langust, annab hüdroklorotiasiidi väikese annuse (12,5 mg) lisamine üks kord ööpäevas täiendava vererõhu languse 7...10/3...6 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo kasutamise korral.

Aprovel'i efektiivsust ei mõjuta vanus või sugu. Nagu teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, alluvad hüpertensiooniga mustanahalised patsiendid ka ravile ainult irbesartaaniga märgatavalt halvemini. Kui irbesartaani manustatakse koos hüdroklorotiasiidi väikese annusega (12,5 mg ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistel patsientidel sarnane valgetele patsientidele.

Aprovel'il ei ole kliiniliselt olulist toimet seerumi kusi happesisaldusele või kusi happe sekretsioonile uriinis.

Lapsed

318 hüpertensiivsetel või riskiga (diabeet, perekondlik hüpertensioon) lastel ja noorukitel vanuses 6...16 aastat hinnati vererõhu alanemist irbesartaani tiitritud annuste 0,5 mg/kg (madal), 1,5 mg/kg (keskmine) ja 4,5 mg/kg (kõrge) kasutamisel kolme nädala vältel. Kolmanda nädala lõpuks oli istuvas asendis süstoolse vererõhu (SeSBP) keskmine langus esmase efektiivsusnäitaja algväärtusest: 11,7 mmHg (madal annus), 9,3 mmHg (keskmine annus), 13,2 mmHg (kõrge annus). Märkimisväärset erinevust nende annuste vahel ei olnud. Istuvas asendis diastoolse vererõhu (SeDBP) kohaldatud keskmine muutus oli järgnev: 3,8 mmHg (madal annus), 3,2 mmHg (keskmine annus), 5,6 mmHg (kõrge annus). Kahenädalasel perioodil kui patsiendid juhuslikustati saama uuritavat ravimit või platseebot, esines platseebot saanud patsientidel 2,4 ja 2,0 mmHg tõus SeSBP-s ja SeDBP-s võrreldes erinevates annustes irbesartaani saanutega, vastavalt +0,1 ja -0,3 mmHg (vt lõik 4.2).

Hüpertensioon ja teist tüüpi diabeet koos neeruhaigusega

"*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)*" uuring näitas, et irbesartaan vähendab kroonilise neerupuudlikkusega neeruhaigetel haiguse progresseerumist ja proteiinuuriat. IDNT oli topeltpime, kontrollgrupiga, haigestumuse ja suremuse uuring, kus võrreldi Aprovel'i, amlodipiini ja platseebot. 1715 patsiendil, kellel esinesid hüpertensioon, teist tüüpi diabeet, proteiinuuria (≥ 900 mg/päevas) ja seerumi kreatiini kontsentratsioon oli vahemikus 1...3 mg/dl (IDNT), uuriti Aprovel'i pikaajalist (keskmine 2,6 aastat) toimet neeruhaiguse progresseerumisele ja üldsoremusele. Aprovel'i annused tiitriti 75-lt 300 mg-ni, amlodipiini annused 2,5-lt 10 mg-ni, või kasutati platseebot. Kõikide ravigruppide patsiendid said tüüpiliselt 2 kuni 4 antihüpertensiivset ravimit (nt diureetikumi, beetablokaatorit, alfa-adrenoblokaatorit), et saavutada ettenähtud vererõhu väärtus $\leq 135/85$ mmHg või 10 mmHg süstoolse rõhu langus, kui algväärtus oli > 160 mmHg. 60% platseebogrupi patsientidest saavutas sellise soovitud vererõhu väärtuse, kusjuures irbesartaani ja amlodipiini grupis oli see vastavalt 76% ja 78%. Irbesartaan vähendas märgatavalt esmase liit-tulemusnäitaja (seerumi kreatiini kontsentratsiooni kahekordistumine, lõppstaadiumis neeruhaigus (end-stage renal disease, ESRD) või surm) suhtelist riski. Ligikaudu 33% irbesartaani grupi patsientidest esines esmane liit-tulemusnäitaja, võrreldes 39% ja 41% platseebo ja amlodipiini grupis [suhtelise riski alanemine 20% vs platseebo ($p = 0,024$) ja suhtelise riski alanemine 23% võrreldes amlodipiiniga ($p = 0,006$)]. Kui analüüsiti esmase liit-tulemusnäitaja üksikuid komponente, ei täheldatud mingit toimet üldsoremusele, kuid leiti positiivne trend ESRD sageduse alanemises ja täheldati märkimisväärset vähenemist seerumi kreatiini kontsentratsiooni kahekordistumises.

Ravitoime määramiseks jälgiti alagruppe vastavalt soole, rassile, vanusele, diabeedi kestusele, vererõhu algväärtusele, seerumi kreatiini kontsentratsioonile ja albumiini ekskretsioonile. Naiste ja mustanahaliste hulgas, kes moodustasid kõikidest uuritavatest vastavalt 32% ja 26%, ei olnud soodne toime neerudele ilmne, kuigi usaldusvahemik seda ei välista. Fataalseid ja mittefataalseid kardiovaskulaarseid tüsistusi hõlmava teisese tulemusnäitaja osas ei olnud uuritavate kolme grupi vahel erinevust, kuigi naistel esines irbesartaani rühmas platseeboga võrreldes rohkem ja meestel vähem mittefataalset müokardiinfarkti. Amlodipiiniga võrreldes oli irbesartaani saanud naistel

sagedamini mittefataalset müokardiinfarkti ja insulti, samas vähendas irbesartaan amlodipiiniga võrreldes uuritavate hospitaliseerimise sagedust. Nende leidudemehhanismi naistel ei osata seletada.

Uuring “*Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)*” näitas, et 300 mg irbesartaani lükkab mikroalbuminuuriaga patsientidel edasi proteinuuria avaldumist. IRMA 2 oli platseebo-kontrolliga topeltpime haigestumuse uuring 590 patsiendil teist tüüpi diabeedi, mikroalbuminuuria (30...300 mg) ja normaalse neerutalitlusega (seerumi kreatiniin $\leq 1,5$ mg/dl meestel ja $< 1,1$ mg/dl naistel). Uuring käsitles Aprovel'i pikaajalist (2 aastat) toimet kliinilise (manifesteerunud) proteinuuria (uriini albumiini ekskretsiooni määr (*urinary albumin excretion rate*, UAER) > 300 mg/ööpäevas ja UAER suurenemine vähemalt 30% algväärtusest) tekkele. Ettemääratud vererõhu eesmärgväärtus oli $\leq 135/85$ mmHg. Lisaks anti ka teisi antihüpertensiivseid ravimeid (v.a AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptorite antagonistid ja dihidropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaatorid), et saavutada vajalikku vererõhu väärtust. Kuigi kõikides gruppides saavutati sarnane vererõhu väärtus, tekkis väljendunud proteinuuria irbesartaani 300 mg grupis harvem (5,2%) võrreldes platseebogrupi (14,9%) või irbesartaani 150 mg grupiga (9,7%), näidates suhtelise riski 70% alanemist võrreldes platseeboga ($p= 0,0004$) suurema annuse korral. Glomerulaarfiltratsiooni (GFR) määra kaasnevat paranemist ravi esimese kolme kuu jooksul ei täheldatud. Kliiniliselt avaldunud proteinuuria tekke aeglustumine avaldus juba kolme kuu pärast ja püsis kogu 2-aastase perioodi jooksul. Normoalbuminuuria (< 30 mg/ööpäevas) tekkis sagedamini Aprovel 300 mg grupis (34%) kui platseebogrupis (21%).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures juhuslikustatud, kontrollitud uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteeraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub irbesartaan hästi: absoluutse biosaadavuse uuringute andmetel ligikaudu 60%...80%. Samaaegne toidu tarbimine ei mõjuta märkimisväärselt irbesartaani biosaadavust.

Jaotumine

Plasmavalkudega seondub ligikaudu 96%, vere rakuliste komponentidega seondumine on ebaoluline. Jaotusruumala on 53...93 liitrit.

Biotransformatsioon

Pärast suukaudset või intravenooset ^{14}C märgistatud irbesartaani manustamist moodustas 80...85% plasmas ringlevast radioaktiivsusest muutumatul kujul irbesartaan. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniidkonjugatsiooni ja oksüdatsiooni teel. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on irbesartaanglükuroniid (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse esmalt tsütokroom P₄₅₀ ensüümi CYP2C9 poolt; isoensüüm CYP3A4 toime on ebaoluline.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Irbesartaani farmakokineetika on 10...600 mg annuste kasutamisel lineaarne ja proportsionaalne annusega. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudsete annuste kasutamisel oli imendumise suurenemine vähem kui proportsionaalne, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,5...2 tundi pärast suukaudset manustamist. Organismi totaalne kliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 3 päeva pärast ravi alustamist 1 kord ööpäevas manustamisel. Korduval 1 kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas (< 20%). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Naispatsientidel ei ole vaja annust kohandada. Irbesartaani AUC ja C_{max} olid pisut suuremad eakatel (≥ 65-aastastel) kui noorematel isikutel (18 kuni 40- aastastel). Kuid poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel ei ole vaja annust kohandada.

Eritumine

Irbesartaan ja tema metaboliidid erituvad nii biliaarset kui ka renaalset teed pidi. Pärast ^{14}C irbesartaani manustamist kas suukaudselt või intravenoosselt määrati ligikaudu 20% radioaktiivsusest uriinist ja ülejäänud roojast. Vähem kui 2% annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina.

Lapsed

23 hüpertensiivsel lapsel määrati irbesartaani farmakokineetilisi näitajaid, manustades ravimit ühe- ja mitmekordselt ööpäevases annuses (2 mg/kg) kuni maksimumannuseni 150 mg irbesartaani ööpäevas nelja nädala vältel. Nendest 23 lapsest, kahekümne ühel oli farmakokineetika võrreldav täiskasvanu omaga (12 last üle 12 aastased, 9 last vanuses olid 6...12 aastat). Tulemused näitasid, et C_{max}, AUC ja kliirens olid võrreldavad täiskasvanute andmetega, kes said päevas 150 mg irbesartaani. Üks kord päevas manustamise korral täheldati irbesartaani piiratud akumulatsioonist plasmas (18%).

Neerukahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga patsientidel.

Raske maksakahjustusega patsientidega ei ole uuringuid tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ühtki ebanormaalset süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenud. Mittekliinilistes ohutusuuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg/ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg/ööpäevas makaakidel) languse punavereliblede parameetrites (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg/ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid,

plasma urea ja kreatiini sisalduse tõus), mida arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi hüpotensiivsele toimele, mis viib renalse perfusiooni alanemisele. Veel enam, irbesartaan tekitab jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg/ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg/ööpäevas). Kõik need muutused arvati olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50-650 mg/kg/ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduktsiooni. Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sündi taandusid. Küülikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasorganismile toksiline, k.a surmav. Ei küülikutel ega rottidel ei täheldatud teratogeenset toimet

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Kolloidne ränidioksiid
Preželatiniseeritud maisitärklis
Poloksameer 188

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on 14 tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 28 tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 56 tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 98 tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 56 x 1 tabletti PVC/PVDC/alumiinium üheannuselises perforeeritud blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. august 1997
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. august 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aprovel 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg irbesartaani.

Teadaolevat toimet omav abiaine: 25,50 mg laktoosmonohüdraati õhukese polümeerikattega tableti kohta.

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge või valkjast, kaksikkumer ja ovaalne tablett, sissepressitud südame kuju ühel poolel ja number 2871 teisel poolel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aprovel on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni raviks täiskasvanutel.

Näidustuseks on ka kasutamine neeruhaiguse ravi ühe osana antihüpertensiivse ravi skeemist hüpertensiooni ja teist tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tavaline soovitatav alg- ja säilitusannus on 150 mg 1 kord ööpäevas, koos toiduga või ilma. Aprovel annuses 150 mg üks kord ööpäevas annab üldiselt parema 24-tunnise kontrolli vererõhu üle kui 75 mg. Siiski võib kaaluda ravi alustamist annusega 75 mg, eriti hemodialüüsivatel ja üle 75-aastastel patsientidel.

Patsientidele, kellel 150 mg 1 kord ööpäevas ei taga rahuldavat vererõhu langust, võib Aproveli annust suurendada kuni 300 mg-ni või lisada raviskeemi teise antihüpertensiivse ravimi (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Diureetikumi, nt hüdroklorotiasiidi lisamine on näidanud aditiivset toimet Aprovel'iga (vt lõik 4.5).

Hüpertensiivsetel teist tüüpi diabeediga haigetel alustatakse ravi 150 mg irbesartaaniga üks kord päevas ja tiitritakse see 300 mg-ni üks kord päevas, mis on neeruhaiguse korral soovitatav säilitusannus.

Aprovel'i soodne toime teist tüüpi diabeediga haigete neeruhaigusele põhineb uuringutel, kus irbesartaani kasutati lisaks teistele antihüpertensiivsetele ravimitele, et saavutada vajalikku vererõhu väärtust (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kahjustatud neerutalitlusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Hemodialüüsitavatel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist väiksema annusega (75 mg) (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega patsientidega puuduvad kliinilised kogemused.

Eakad

Kuigi üle 75-aastastel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist annusega 75 mg, ei ole annuse kohandamine eakatel tavaliselt vajalik.

Lapsed

Aprovel'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8; 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6).

Aprovel'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Intravaskulaarse vedeliku mahu vähenemine

Vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisaldusega patsientidel võib eriti ravi algul tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Vähenenud vedelikumaht võib olla tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Aprovel'iga.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Bilateraalse neeruarteri stenoosi või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate ravimitega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi seda ei ole dokumenteeritud Aprovel'i puhul, tuleb arvestada angiotensiin-II retseptorite antagonistide samasuguse toimega.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantaatsioon

Aprovel'i manustamisel neerutalitluse häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused neerutrantsplantaadiga patsientidega.

Hüpertensiivsed teist tüüpi diabeedi ja neeruhaigusega haiged

Raskekujulise neeruhaigusega patsientide uuringu analüüsis ei olnud kõikides alagruppides irbesartaani toimed nii neeru kui kardiovaskulaarsete juhtude korral ühesugused. Tulemused olid vähem soodsad naistel ja mitte valgetel patsientidel (vt lõik 5.1).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Hüperkaleemia

Nagu ka teiste ravimitega, mis mõjutavad reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi, võib Aprovel ravi ajal tekkida hüperkaleemia, eriti neerupuudulikkuse, diabeetilisest neeruhaigusest tingitud väljendunud proteiinuuria ja/või südamepuudulikkuse esinemisel. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumisisalduse täpne jälgimine (vt lõik 4.5).

Liitium

Liitiumi ja Aprovel'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia

Sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Aprovel'i kasutamine soovitatav.

Üldised

Patsientide puhul, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi sellesse süsteemi toimivate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.5). Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Nagu ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, langetavad irbesartaan ja teised angiotensiini antagonistid vererõhku mustanahalistel märgatavalt vähem kui teistel patsientidel, võib-olla seetõttu, et mustanahaliste populatsioonis on madala reniinisisaldusega seisundid sagedasemad (vt lõik 5.1).

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Lapsed

Kuigi lastel vanuses 6...16 a on irbesartaaniga uuringuid läbi viidud, ei saa olemasolevate ebaküllaldaste andmete põhjal laiendada ravimi kasutamist lastele kuni edasiste andmete avalikustamiseni (vt lõik 4.8, 5.1 ja 5.2).

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Diureetikumid jt antihüpertensiivsed ravimid: teised antihüpertensiivsed ravimid võivad suurendada irbesartaani hüpotensiivset toimet. Aprovel'i on siiski ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega, nt beetablokaatorite, prolongeeritud toimega kaltsiumikanalite blokaatorite ja tiasiiddiureetikumidega. Eelnev ravi diureetikumi suurte annustega võib põhjustada vedeliku mahu vähenemist ja hüpotensiooni ohtu Aprovel'iga ravi alustamisel (vt lõik 4.4).

Aliskireeni sisaldavad ravimid või AKE-inhibiitorid: Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoteraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1)

Kaaliumilisandid ja kaaliumi säästvad diureetikumid: reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamise kogemuste põhjal võib samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimite kasutamine, mis suurendavad kaaliumi sisaldust seerumis (nt hepariin), põhjustada kaaliumi sisalduse suurenemist seerumis, mistõttu nende kooskasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Liitium: liitiumi ja AKE-inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöördumast suurenemisest. Sarnast toimet on irbesartaaniga siiani kirjeldatud väga harva. Seetõttu taolist kombinatsiooni ei soovitata (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalisüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVA-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda. Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVA-de kooskasutamine põhjustada neerutalitluse halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerutalitluse jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta: hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuronidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnenud märkimisväärseid farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus:

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival

patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerutalitluse nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerutalitlust ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Imetamine:

Kuivõrd andmeid Aproveli kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Aproveli siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnapiimaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei mõjuta irbesartaan tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et ravi ajal võivad aeg-ajalt tekkida pööratustunne ja väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Hüpertensiooniga patsientidel ei erinenud platseebokontrolliga uuringutes kõrvaltoimete üldine esinemissagedus irbesartaani grupis (56,2%) platseebo grupist (56,5%). Kliiniliste või laboratoorsete kõrvaltoimete tekkimise tõttu tuli ravi harvem katkestada irbesartaani grupis (3,3%) kui platseebo grupis (4,5%). Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud annusest (soovitatud annuste vahemikus), soost, vanusest, rassist ega ravi kestusest.

Diabeediga hüpertensiivsetel mikroalbuminuuriaga ja normaalse neerutalitlusega patsientidel täheldati 0,5% uuritustest (st aeg-ajalt) ortostaatilist pööratustunnet ja ortostaatilist hüpotensiooni, seda esines sagedamini kui platseebo grupis.

Järgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mida teatati platseebokontrolliga uuringutest, kus 1965 hüpertensiooniga patsiendile manustati irbesartaani. Tärniga (*) on märgistatud need kõrvalnähud, mis teatati täiendavalt > 2% diabeediga hüpertensiivsetelt patsientidelt, kellel esines neerupuudulikkus ja ilmne proteinuuria ning mille esinemissagedus oli suurem kui platseebo grupis.

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Loetellu on lisatud ka turustamisjärgselt esinenud kõrvaltoimeid. Need pärinevad spontaansetest teatistest.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Teadmata: trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired:

Teadmata: ülitundlikkusreaktsioonid, nagu angioödeem, lööve, urtikaaria, anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk.

Ainevahetus- ja toitumishäired:

Teadmata: hüperkaleemia

Närvisüsteemi häired:

Sage: pööratud tunne, ortostaatiline peapööritus*

Teadmata: vertiigo, peavalu

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Teadmata: tinnitus

Südame häired:

Aeg-ajalt: tahhükardia

Vaskulaarsed häired:

Sage: ortostaatiline hüpotensioon*

Aeg-ajalt: nahaõhetus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: köha

Seedetrakti häired:

Sage: iiveldus/oksendamine

Aeg-ajalt: kõhulahtisus, düspepsia/kõrvetised

Teadmata: maitsehäired

Maksa ja sapiteede häired:

Aeg-ajalt: ikterus

Teadmata: hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Teadmata: leukotsütoklastiline vaskuliit

Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused:

Sage: lihaskoe valu*

Teadmata: artralgia, müalgia (mõnel juhul on kaasnenud kreatiinkinaasi taseme tõus plasmas), lihaskrambid

Neeru ja kuseteede häired:

Teadmata: neerutalitluse langus k.a neerupuudulikkus riskigrupi patsientidel (vt lõik 4.4)

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Aeg-ajalt: seksuaalsed häired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Sage: väsimus

Aeg-ajalt: valu rindkeres

Uuringud:

Väga sage: hüperkaleemiat* esines diabeediga patsientidel sagedamini irbesartaani saavate patsientide grupis kui platseebo grupis. Hüpertensiivsetest teise tüübi diabeediga

mikroalbuminuuria ja normaalse neerutalitlusega patsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 29,4% (st väga sage) 300 mg irbesartaani saanutest ja 22% platseebogrupi patsientidest. Kroonilise neerupuudulikkuse ja väljendunud proteiinuuriaga hüpertensiivsetest diabeedipatsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3% (st väga sage) irbesartaani- ja 26,3% platseebogrupis.

Sage: plasma kreatiinkinaasi aktiivsuse märkimisväärne suurenemine tekkis sageli irbesartaani grupis (1,7%). Ükski nendest juhtumitest ei seostunud lihasskeleti kliiniliste nähtudega.

Kaugelearenenud diabeetilise neeruhaigusega hüpertensiivsetel patsientidel, keda raviti irbesartaaniga, täheldati 1,7% uuritustest hemoglobiini* väärtuse kliiniliselt mitteolulist alanemist.

Lapsed

Juhuslikustatud uuringus, kus osales 318 hüpertensiivset last ja noorukit vanuses 6...16 aastat, täheldati 3-nädalases topeltpimedas faasis järgnevaid ravimiga seotud kõrvaltoimeid: peavalu (7,9%), hüpotensiooni (2,2%), pööratud tunnet (1,9%), köha (0,9%). Selle uuringu 26-nädalases avatud faasis täheldati 2% lastel laboratoorsetest näitajatest kõige sagedamini kõrvalekaldeid kreatiniini (6,5%) ja CK taseme tõusus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Täiskasvanutel, kellele manustati kuni 900 mg/ööpäevas 8 nädala jooksul toksilisust ei ilmnunud. Üleannustamise korral tekivad kõige suurema tõenäosusega hüpotensioon ja tahhükardia; võib tekkida ka bradükardia. Üleannustamise ravi kohta spetsiifilist informatsiooni ei ole. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Kutsuda esile oksendamine ja/või teha maoloputus, manustada aktiivsütt. Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin-II antagonist, ATC-kood: C09C A04.

Toimemehhanism: irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (tüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib ta kõik angiotensiin II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin II päritolust ja sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiini II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoterapiana ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt. Irbesartaan ei inhibeerib angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Kliinilised toimed:

Hüpertensioon

Irbesartaan langetab vererõhku, kuid südame löögisagedus muutub minimaalselt. Manustamisel üks kord ööpäevas sõltub vererõhu langus annusest kuni platooni annusega üle 300 mg. Annused 150...300 mg üks kord ööpäevas langetavad vererõhku lamavas ja istuvas asendis kõige madalama kontsentratsiooni korral (24 tundi pärast manustamist) keskmiselt 8...13/5...8 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo.

Maksimaalne vererõhu langus saabub 3...6 tundi pärast manustamist ja vererõhku langetav toime püsib vähemalt 24 tundi. 24 tundi pärast soovitatud annuste manustamist oli vererõhu langus 60...70% vastavast maksimaalsest süstoolse ja diastoolse vererõhu langusest. 150 mg üks kord ööpäevas manustamisel oli vererõhu langus kõige madalama kontsentratsiooni korral ja keskmine langus 24 tunni jooksul sarnane 2 korda ööpäevas manustamisele samas kogunuses.

Aprovel'i vererõhku langetav toime ilmneb 1...2 nädala jooksul, maksimaalne toime ilmneb 4...6 nädalal ravi alustamisest. Antihüpertensiivne toime säilib pikaajalise ravi ajal. Ravi katkestamisel taastub järk-järgult esialgne vererõhk. "Tagasilöögi" hüpertensiooni ei ole täheldatud.

Irbesartaani ja tiasiiddiureetikumide vererõhku langetav toime on aditiivne. Patsientidel, kellel irbesartaani monoterapiaga ei saada adekvaatset vererõhu langust, annab hüdroklorotiasiidi väikese annuse (12,5 mg) lisamine üks kord ööpäevas täiendava vererõhu languse 7...10/3...6 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo kasutamise korral.

Aprovel'i efektiivsust ei mõjuta vanus või sugu. Nagu teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, alluvad hüpertensiooniga mustanahalised patsiendid ka ravile ainult irbesartaaniga märgatavalt halvemini. Kui irbesartaani manustatakse koos hüdroklorotiasiidi väikese annusega (12,5 mg ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistel patsientidel sarnane valgetele patsientidele.

Aprovel'il ei ole kliiniliselt olulist toimet seerumi kusiuhappesaldusele või kusiuhappe sekretsioonile uriini.

Lapsed

318 hüpertensiivsetel või riskiga (diabeet, perekondlik hüpertensioon) lastel ja noorukitel vanuses 6...16 aastat hinnati vererõhu alanemist irbesartaani tiitritud annuste 0,5 mg/kg (madal), 1,5 mg/kg (keskmine) ja 4,5 mg/kg (kõrge) kasutamisel kolme nädala vältel. Kolmanda nädala lõpuks oli istuvas asendis süstoolse vererõhu (SeSBP) keskmine langus esmase efektiivsusnäitaja algväärtusest: 11,7 mmHg (madal annus), 9,3 mmHg (keskmine annus), 13,2 mmHg (kõrge annus). Märkimisväärset erinevust nende annuste vahel ei olnud. Istuvas asendis diastoolse vererõhu (SeDBP) kohaldatud keskmine muutus oli järgnev: 3,8 mmHg (madal annus), 3,2 mmHg (keskmine annus), 5,6 mmHg (kõrge annus). Kahenädalasel perioodil kui patsiendid juhuslikustati saama uuritavat ravimit või platseebot, esines platseebot saanud patsientidel 2,4 ja 2,0 mmHg tõus SeSBP-s ja SeDBP-s võrreldes erinevates annustes irbesartaani saanutega, vastavalt +0,1 ja -0,3 mmHg (vt lõik 4.2).

Hüpertensioon ja teist tüüpi diabeet koos neeruhaigusega

"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" uuring näitas, et irbesartaan vähendab kroonilise neerupuudlikkusega neeruhaigetel haiguse progresseerumist ja proteiinuuriat. IDNT oli topeltpime, kontrollgrupiga, haigestumuse ja suremuse uuring, kus võrreldi Aprovel'i, amlodipiini ja platseebot. 1715 patsiendil, kellel esines hüpertensioon, teist tüüpi diabeet, proteiinuuria (≥ 900 mg/päevas) ja seerumi kreatiniini kontsentratsioon oli vahemikus 1...3 mg/dl (IDNT), uuriti Aprovel'i pikaajalist (keskmine 2,6 aastat) toimet neeruhaiguse progresseerumisele ja üldsuresusele. Aprovel'i annus tiitriti 75-lt 300 mg-ni, amlodipiini annus 2,5-lt 10 mg-ni, või kasutati platseebot. Kõikide ravigruppide patsiendid said üldjuhul 2 kuni 4 antihüpertensiivset ravimit (nt diureetikumi, beetablokaatorit, alfa-adrenoblokaatorit), et saavutada ettenähtud vererõhu väärtus $\leq 135/85$ mmHg või 10 mmHg süstoolse rõhu langus, kui algväärtus oli > 160 mmHg. 60% platseebogrupi patsientidest saavutas sellise soovitud vererõhu väärtuse, kusjuures irbesartaani ja amlodipiini grupis oli see vastavalt 76% ja 78%. Irbesartaan vähendas märgatavalt esmase liit-tulemusnäitaja (seerumi kreatiniinikontsentratsiooni kahekordistumine, lõppstaadiumis neeruhaigus (*end-stage renal disease, ESRD*) või surm) suhtelist riski. Ligikaudu 33% irbesartaani grupi patsientidest esines esmane liit-tulemusnäitaja, võrreldes 39% ja 41% platseebo ja amlodipiini grupis [suhtelise riski alanemine 20% võrreldes platseeboga ($p = 0,024$) ja suhtelise riski alanemine 23% võrreldes amlodipiiniga ($p = 0,006$)]. Kui analüüsiti esmase liit-tulemusnäitaja üksikuid komponente, ei täheldatud mingit toimet üldsuresusele, kuid leiti positiivne trend ESRD sageduse alanemises ja täheldati märkimisväärset vähenemist seerumi kreatiniinikontsentratsiooni kahekordistumises.

Ravitoime määramiseks jälgiti alagruppe vastavalt soole, rassile, vanusele, diabeedi kestusele, vererõhu algväärtusele, seerumi kreatiinkontsentratsioonile ja albumiini ekskretsioonile. Naiste ja mustanahaliste hulgas, kes moodustasid kõikidest uuritavatest vastavalt 32% ja 26%, ei olnud soodne toime neerudele ilmne, kuigi usaldusvahemik seda ei välista. Fataalseid ja mittefataalseid

kardiovaskulaarseid tüsistusi hõlmava teisese tulemusnäitaja osas ei olnud uuritava kolme grupi vahel erinevust, kuigi naistel esines irbesartaani rühmas platseeboga võrreldes rohkem ja meestel vähem mittefataalset müokardiinfarkti. Amlodipiiniga võrreldes oli irbesartaani saanud naistel sagedamini mittefataalset müokardiinfarkti ja insulti, samas vähendas irbesartaan amlodipiiniga võrreldes uuritavate hospitaliseerimise sagedust. Nende leidude mehhanismi naistel ei osata seletada.

Uuring “*Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)*” näitas, et 300 mg irbesartaani lükkab mikroalbuminuuria patsientidel edasi proteinuuria avaldumist. IRMA 2 oli platseebo-kontrolliga topeltpime haigestumuse uuring 590 patsiendil teist tüüpi diabeedi, mikroalbuminuuria (30...300 mg) ja normaalse neerutalitlusega (seerumi kreatiniin $\leq 1,5$ mg/dl meestel ja $< 1,1$ mg/dl naistel). Uuring käsitles Aprovel'i pikaajalist (2 aastat) toimet kliinilise (manifesteerunud) proteinuuria (uriiniga erituva albumiini määr, *urinary albumin excretion rate*, UAER > 300 mg/ööpäevas ja UAER suurenemine vähemalt 30% algväärtusest) tekkele. Ettemääratud vererõhu eesmärkväärtus oli $\leq 135/85$ mmHg. Lisaks anti ka teisi antihüpertensiivseid ravimeid (v.a AKE-inhibiitorid, angiotensiin II-retseptorite antagonistid ja dihidropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaatorid), et saavutada vajalikku vererõhu väärtust. Kuigi kõikides gruppides saavutati sarnane vererõhu väärtus, tekkis väljendunud proteinuuria irbesartaani 300 mg grupis harvem (5,2%) võrreldes platseebogrupi (14,9%) või irbesartaani 150 mg grupiga (9,7%), näidates suhtelise riski 70% alanemist võrreldes platseeboga ($p = 0,0004$) suurema annuse korral. Glomerulaarfiltratsiooni kaasnevat paranemist ravi esimese kolme kuu jooksul ei täheldatud. Kliiniliselt avaldunud proteinuuria tekke aeglustumine avaldus juba kolme kuu pärast ja püsis kogu 2-aastase perioodi jooksul. Normoalbuminuuria (< 30 mg/ööpäevas) tekkis sagedamini Aprovel 300 mg grupis (34%) kui platseebogrupis (21%).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures juhuslikustatud, kontrollitud uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub irbesartaan hästi: absoluutse bioaadavuse uuringute andmetel ligikaudu 60%...80%. Samaaegne toidu tarbimine ei mõjuta märkimisväärselt irbesartaani bioaadavust.

Jaotumine

Plasmavalkudega seondub ligikaudu 96%, vere rakuliste komponentidega seondumine on ebaoluline. Jaotusruumala on 53...93 liitrit.

Biotransformatsioon

Pärast suukaudset või intravenooset ¹⁴C märgistatud irbesartaani manustamist moodustas 80...85% plasmas ringlevast radioaktiivsusest muutumatul kujul irbesartaan. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniidkonjugatsiooni ja oksüdatsiooni teel. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on irbesartaanglükuroniid (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse esmalt tsütokroom P₄₅₀ ensüümi CYP2C9 poolt; isoensüüm CYP3A4 toime on ebaoluline.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Irbesartaani farmakokineetika on 10...600 mg annuste kasutamisel lineaarne ja proportsionaalne annusega. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitud annus) suukaudsete annuste kasutamisel oli imendumise suurenemine vähem kui proportsionaalne, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,5...2 tundi pärast suukaudset manustamist. Organismi totaalne kliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 3 päeva pärast ravi alustamist 1 kord ööpäevas manustamisel. Korduval 1 kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas (< 20%). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Naispatsientidel ei ole vaja annust kohandada. Irbesartaani AUC ja C_{max} olid pisut suuremad eakatel (≥ 65-aastastel) kui noorematel isikutel (18 kuni 40- aastastel). Kuid poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel ei ole vaja annust kohandada.

Eritumine

Irbesartaan ja tema metaboliidid erituvad nii biliarset kui ka renaalset teed pidi. Pärast ¹⁴C irbesartaani manustamist kas suukaudselt või intravenoosselt määrati ligikaudu 20% radioaktiivsusest uriinist ja ülejäänud roojast. Vähem kui 2% annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina.

Lapsed

23 hüpertensiivsel lapsel määrati irbesartaani farmakokineetilisi näitajaid, manustades ravimit ühe- ja mitmekordselt ööpäevas annuses (2 mg/kg) kuni maksimumannuseni 150 mg irbesartaani ööpäevas nelja nädala vältel. Nendest 23 lapsest, kahekümne ühel oli farmakokineetika võrreldav täiskasvanu omaga (12 last üle 12 aastased, 9 last vanuses olid 6...12 aastat). Tulemused näitasid, et C_{max}, AUC ja kliirens olid võrreldavad täiskasvanute andmetega, kes said päevas 150 mg irbesartaani. Üks kord päevas manustamise korral täheldati irbesartaani piiratud akumuleerumist plasmas (18%).

Neerukahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga patsientidel.

Raske maksakahjustusega patsientidega ei ole uuringuid tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ühtki ebanormaalset süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenud. Mittekliinilistes ohutusuuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg/ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg/ööpäevas makaakidel) languse punaverelibelede parameetrites (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg/ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, plasma urea ja kreatiniini sisalduse tõus), mida arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi hüpotensiivsele toimele, mis viib renalse perfusiooni alanemisele. Veel enam, irbesartaan tekitab jukstglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg/ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg/ööpäevas). Kõik need muutused arvati olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50-650 mg/kg/ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduksiooni. Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sündi taandusid. Küülikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasloomale toksiline, ka surmav. Ei küülikutel ega rottidel ei täheldatud teratogeenset toimet

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat
mikrokristalne tselluloos
naatriumkroskarmelloos
hüpromelloos
silikoonidioksiid
magneesiumstearaat.

Õhuke polümeerikile:

laktoosmonohüdraat
hüpromelloos
titaandioksiid
makrogool 3000
karnauba vaha

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on 14 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 28 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 30 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 56 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 84 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 90 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 98 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 56 x 1 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium üheannuselises perforeeritud blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. august 1997
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. august 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aprovel 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg irbesartaani.

Teadaolevat toimet omav abiaine: 51,00 mg laktoosmonohüdraati õhukese polümeerikattega tableti kohta.

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge või valkjas, kaksikkumer ja ovaalne tablett, sissepressitud südame kuju ühel poolel ja number 2872 teisel poolel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aprovel on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni raviks täiskasvanutel.

Näidustuseks on ka kasutamine neeruhaiguse ravi ühe osana antihüpertensiivse ravi skeemist hüpertensiooni ja teist tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tavaline soovitatav alg- ja säilitusannus on 150 mg 1 kord ööpäevas, koos toiduga või ilma. Aprovel annuses 150 mg üks kord ööpäevas annab üldiselt parema 24-tunnise kontrolli vererõhu üle kui 75 mg. Siiski võib kaaluda ravi alustamist annusega 75 mg, eriti hemodialüüsitatutel ja üle 75-aastastel patsientidel.

Patsientidele, kellel 150 mg 1 kord ööpäevas ei taga rahuldavat vererõhu langust, võib Aproveli annust suurendada kuni 300 mg-ni või lisada raviskeemi teise antihüpertensiivse ravimi (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Diureetikumi, nt hüdroklorotiasiidi lisamine on näidanud aditiivset toimet Aprovel'iga (vt lõik 4.5).

Hüpertensiivsetel teist tüüpi diabeediga haigetel alustatakse ravi 150 mg irbesartaaniga üks kord päevas ja tiitritakse see 300 mg-ni üks kord päevas, mis on neeruhaiguse korral soovitatav säilitusannus.

Aprovel'i soodne toime teist tüüpi diabeediga haigete neeruhaigusele põhineb uuringutel, kus irbesartaani kasutati lisaks teistele antihüpertensiivsetele ravimitele, et saavutada vajalikku vererõhu väärtust (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kahjustatud neerutalitlusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Hemodialüüsitavatel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist väiksema annusega (75 mg) (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega patsientidega puuduvad kliinilised kogemused.

Eakad

Kuigi üle 75-aastastel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist annusega 75 mg, ei ole annuse kohandamine eakatel tavaliselt vajalik.

Lapsed

Aprovel'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8; 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6).

Aprovel'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Intravaskulaarse vedeliku mahu vähenemine

Vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisisaldusega patsientidel võib eriti ravi algul tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Vähenenud vedelikumaht võib olla tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Aprovel'iga.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Bilateraalse neeruarteri stenoosi või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate ravimitega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi seda ei ole dokumenteeritud Aprovel'i puhul, tuleb arvestada angiotensiin-II retseptorite antagonistide samasuguse toimega.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantaatsioon

Aprovel'i manustamisel neerutalitluse häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused neerutrantsplantaadiga patsientidega.

Hüpertensiivsed teist tüüpi diabeedi ja neeruhaigusega haiged

Raskekujulise neeruhaigusega patsientide uuringu analüüsis ei olnud kõikides alagruppides irbesartaani toimed nii neeru kui kardiovaskulaarsete juhtude korral ühesugused. Tulemused olid vähem soodsad naistel ja mitte valgetel patsientidel (vt lõik 5.1).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Hüperkaleemia

Nagu ka teiste ravimitega, mis mõjutavad reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi, võib Aprovel ravi ajal tekkida hüperkaleemia, eriti neerupuudulikkuse, diabeetilisest neeruhaigusest tingitud väljendunud proteiinuuria ja/või südamepuudulikkuse esinemisel. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumisisalduse täpne jälgimine (vt lõik 4.5).

Liitium

Liitiumi ja Aprovel'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia

Sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Aprovel'i kasutamine soovitatav.

Üldised

Patsientide puhul, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi sellesse süsteemi toimivate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.5). Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Nagu ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, langetavad irbesartaan ja teised angiotensiini antagonistid vererõhku mustanahalistel märgatavalt vähem kui teistel patsientidel, võib-olla seetõttu, et mustanahaliste populatsioonis on madala reniinisisaldusega seisundid sagedasemad (vt lõik 5.1).

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Lapsed

Kuigi lastel vanuses 6...16 a on irbesartaaniga uuringuid läbi viidud, ei saa olemasolevate ebaküllaldaste andmete põhjal laiendada ravimi kasutamist lastele kuni edasiste andmete avalikustamiseni (vt lõik 4.8, 5.1 ja 5.2).

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Diureetikumid jt antihüpertensiivsed ravimid: teised antihüpertensiivsed ravimid võivad suurendada irbesartaani hüpotensiivset toimet. Aprovel'i on siiski ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega, nt beetablokaatorite, prolongeeritud toimega kaltsiumikanalite blokaatorite ja tiasiiddiureetikumidega. Eelnev ravi diureetikumi suurte annustega võib põhjustada vedeliku mahu vähenemist ja hüpotensiooni ohtu Aprovel'iga ravi alustamisel (vt lõik 4.4).

Aliskireeni sisaldavad ravimid või AKE-inhibiitorid: Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoteraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1)

Kaaliumilisandid ja kaaliumi säästvad diureetikumid: reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamise kogemuste põhjal võib samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimite kasutamine, mis suurendavad kaaliumi sisaldust seerumis (nt hepariin), põhjustada kaaliumi sisalduse suurenemist seerumis, mistõttu nende kooskasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Liitium: liitiumi ja AKE-inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvast suurenemisest. Sarnast toimet on irbesartaaniga siiani kirjeldatud väga harva. Seetõttu taolist kombinatsiooni ei soovitata (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülisalisüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVA-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda. Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVA-de kooskasutamine põhjustada neerutalitluse halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerutalitluse jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta: hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuronidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnenud märkimisväärseid farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus:

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerutalitluse nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerutalitlust ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Imetamine:

Kuivõrd andmeid Aprovel'i kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Aprovel'i siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnapiimaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsiooniirusele

Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei mõjuta irbesartaan tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et ravi ajal võivad aeg-ajalt tekkida pööratustunne ja väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Hüpertensiooniga patsientidel ei erinenud platseebokontrolliga uuringutes kõrvaltoimete üldine esinemissagedus irbesartaani grupis (56,2%) platseebo grupist (56,5%). Kliiniliste või laboratoorsete kõrvaltoimete tekkimise tõttu tuli ravi harvem katkestada irbesartaani grupis (3,3%) kui platseebo grupis (4,5%). Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud annusest (soovitatud annuste vahemikus), soost, vanusest, rassist ega ravi kestusest.

Diabeediga hüpertensiivsetel mikroalbuminuuriaga ja normaalse neerutalitlusega patsientidel täheldati 0,5% uuritustest (st aeg-ajalt) ortostaatilist pööratustunnet ja ortostaatilist hüpotensiooni, seda esines sagedamini kui platseebo grupis.

Järgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mida teatati platseebokontrolliga uuringutest, kus 1965 hüpertensiooniga patsiendile manustati irbesartaani. Tärniga (*) on märgistatud need kõrvalnähud, mis teatati täiendavalt > 2% diabeediga hüpertensiivsetelt patsientidelt, kellel esines neerupuudulikkus ja ilmne proteinuuria ning mille esinemissagedus oli suurem kui platseebo grupis.

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Loetellu on lisatud ka turustamisjärgselt esinenud kõrvaltoimeid. Need pärinevad spontaansetest teatistest.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Teadmata: trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired:

Teadmata: ülitundlikkusreaktsioonid, nagu angioödeem, lööve, urtikaaria, anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk.

Ainevahetus- ja toitumishäired:

Teadmata: hüperkaleemia

Närvisüsteemi häired:

Sage: pööratud tunne, ortostaatiline peapööritus*

Teadmata: vertiigo, peavalu

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Teadmata: tinnitus

Südame häired:

Aeg-ajalt: tahhükardia

Vaskulaarsed häired:

Sage: ortostaatiline hüpotensioon*

Aeg-ajalt: nahaõhetus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: köha

Seedetrakti häired:

Sage: iiveldus/oksendamine

Aeg-ajalt: kõhulahtisus, düspepsia/kõrvetised

Teadmata: maitsehäired

Maksa ja sapiteede häired:

Aeg-ajalt: ikterus

Teadmata: hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Teadmata: leukotsütoklastiline vaskuliit

Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused:

Sage: lihasskeleti valu*

Teadmata: artralgia, müalgia (mõnel juhul on kaasnenud kreatiinkinaasi taseme tõus plasmas), lihaskrambid

Neeru ja kuseteede häired:

Teadmata: neerutalitluse langus k.a neerupuudulikkus riskigrupi patsientidel (vt lõik 4.4)

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Aeg-ajalt: seksuaalsed häired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Sage: väsimus

Aeg-ajalt: valu rindkeres

Uuringud:

Väga sage: hüperkaleemiat* esines diabeediga patsientidel sagedamini irbesartaani saavate patsientide grupis kui platseebo grupis. Hüpertensiivsetest teise tüübi diabeediga mikroalbuminuuriaga ja normaalse neerutalitlusega patsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 29,4% (st väga sage) 300 mg irbesartaani saanutest ja

Sage: 22% platseebogrupi patsientidest. Kroonilise neerupuudulikkuse ja väljendunud proteiinuuriaga hüpertensiivsetest diabeedipatsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3% (st väga sage) irbesartaani- ja 26,3% platseebogrups. plasma kreatiinkinaasi aktiivsuse märkimisväärne suurenemine tekkis sageli irbesartaani grupis (1,7%). Ükski nendest juhtumitest ei seostunud lihasskeleti kliiniliste nähtudega. Kaugelearenenud diabeetilise neeruhaigusega hüpertensiivsetel patsientidel, keda raviti irbesartaaniga, täheldati 1,7% uuritustest hemoglobiini* väärtuse kliiniliselt mitteolulist alanemist.

Lapsed

Juhuslikustatud uuringus, kus osales 318 hüpertensiivset last ja noorukit vanuses 6...16 aastat, täheldati 3-nädalases topeltpimedas faasis järgnevaid ravimiga seotud kõrvaltoimeid: peavalu (7,9%), hüpotensiooni (2,2%), pööratudunnet (1,9%), kõha (0,9%). Selle uuringu 26-nädalases avatud faasis täheldati 2% lastel laboratoorsetest näitajatest kõige sagedamini kõrvalekaldeid kreatiniini (6,5%) ja CK taseme tõusus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Täiskasvanutel, kellele manustati kuni 900 mg/ööpäevas 8 nädala jooksul toksilisust ei ilmnenud. Üleannustamise korral tekivad kõige suurema tõenäosusega hüpotensioon ja tahhükardia; võib tekkida ka bradükardia. Üleannustamise ravi kohta spetsiifilist informatsiooni ei ole. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Kutsuda esile oksendamine ja/või teha maoloputus, manustada aktiivsütt. Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin-II antagonist, ATC-kood: C09C A04.

Toimemehhanism: irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (tüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib ta kõik angiotensiin II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin II päritolust ja sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiini II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoterapijana ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt. Irbesartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Kliinilised toimed:

Hüpertensioon

Irbesartaan langetab vererõhku, kuid südame löögisagedus muutub minimaalselt. Manustamisel üks kord ööpäevas sõltub vererõhu langus annusest kuni platooni annusega üle 300 mg. Annused 150...300 mg üks kord ööpäevas langetavad vererõhku lamavas ja istuvas asendis kõige madalama kontsentratsiooni korral (24 tundi pärast manustamist) keskmiselt 8...13/5...8 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo.

Maksimaalne vererõhu langus saabub 3...6 tundi pärast manustamist ja vererõhku langetav toime püsib vähemalt 24 tundi. 24 tundi pärast soovitatud annuste manustamist oli vererõhu langus 60...70%

vastavast maksimaalsest süstoolse ja diastoolse vererõhu langusest. 150 mg üks kord ööpäevas manustamisel oli vererõhu langus kõige madalama kontsentratsiooni korral ja keskmine langus 24 tunni jooksul sarnane 2 korda ööpäevas manustamisele samas kogunuses.

Aprovel'i vererõhku langetav toime ilmneb 1...2 nädala jooksul, maksimaalne toime ilmneb 4...6 nädalal ravi alustamisest. Antihüpertensiivne toime säilib pikaajalise ravi ajal. Ravi katkestamisel taastub järk-järgult esialgne vererõhk. "Tagasilöögi" hüpertensiooni ei ole täheldatud.

Irbesartaani ja tiasiiddiureetikumide vererõhku langetav toime on aditiivne. Patsientidel, kellel irbesartaani monoterapiaga ei saada adekvaatset vererõhu langust, annab hüdroklorotiasiidi väikese annuse (12,5 mg) lisamine üks kord ööpäevas täiendava vererõhu languse 7...10/3...6 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo kasutamise korral.

Aprovel'i efektiivsust ei mõjuta vanus või sugu. Nagu teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, alluvad hüpertensiooniga mustanahalised patsiendid ka ravile ainult irbesartaaniga märgatavalt halvemini. Kui irbesartaani manustatakse koos hüdroklorotiasiidi väikese annusega (12,5 mg ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistel patsientidel sarnane valgetele patsientidele.

Aprovel'il ei ole kliiniliselt olulist toimet seerumi kusi happesaldusele või kusi happe sekretsioonile uriini.

Lapsed

318 hüpertensiivsetel või riskiga (diabeet, perekondlik hüpertensioon) lastel ja noorukitel vanuses 6...16 aastat hinnati vererõhu alanemist irbesartaani tiitritud annuste 0,5 mg/kg (madal), 1,5 mg/kg (keskmine) ja 4,5 mg/kg (kõrge) kasutamisel kolme nädala vältel. Kolmanda nädala lõpuks oli istuvas asendis süstoolse vererõhu (SeSBP) keskmine langus esmase efektiivsusnäitaja algväärtusest: 11,7 mmHg (madal annus), 9,3 mmHg (keskmine annus), 13,2 mmHg (kõrge annus). Märkimisväärset erinevust nende annuste vahel ei olnud. Istuvas asendis diastoolse vererõhu (SeDBP) kohaldatud keskmine muutus oli järgnev: 3,8 mmHg (madal annus), 3,2 mmHg (keskmine annus), 5,6 mmHg (kõrge annus). Kahenädalasel perioodil kui patsiendid juhuslikustati saama uuritavat ravimit või platseebot, esines platseebot saanud patsientidel 2,4 ja 2,0 mmHg tõus SeSBP-s ja SeDBP-s võrreldes erinevates annustes irbesartaani saanutega, vastavalt +0,1 ja -0,3 mmHg (vt lõik 4.2).

Hüpertensioon ja teist tüüpi diabeet koos neeruhaigusega

"*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)*" uuring näitas, et irbesartaan vähendab kroonilise neerupuudlikkusega neeruhaigetel haiguse progresseerumist ja proteiinuuriat. IDNT oli topeltpime, kontrollgrupiga, haigestumuse ja suremuse uuring, kus võrreldi Aprovel'i, amlodipiini ja platseebot. 1715 patsiendil, kellel esines hüpertensioon, teist tüüpi diabeet, proteiinuuria (≥ 900 mg/päevas) ja seerumi kreatiniini kontsentratsioon oli vahemikus 1...3 mg/dl (IDNT), uuriti Aprovel'i pikaajalist (keskmine 2,6 aastat) toimet neeruhaiguse progresseerumisele ja üldsuresusele. Aprovel'i annus tiitriti 75-lt 300 mg-ni, amlodipiini annus 2,5-lt 10 mg-ni, või kasutati platseebot. Kõikide ravigruppide patsiendid said üldjuhul 2 kuni 4 antihüpertensiivset ravimit (nt diureetikumi, beetablokaatorit, alfa-adrenoblokaatorit), et saavutada ettenähtud vererõhu väärtus $\leq 135/85$ mmHg või 10 mmHg süstoolse rõhu langus, kui algväärtus oli > 160 mmHg. 60% platseebogrupi patsientidest saavutas sellise soovitud vererõhu väärtuse, kusjuures irbesartaani ja amlodipiini grupis oli see vastavalt 76% ja 78%. Irbesartaan vähendas märgatavalt esmase liit-tulemusnäitaja (seerumi kreatiniinikontsentratsiooni kahekordistumine, lõppstaadiumis neeruhaigus (*end-stage renal disease, ESRD*) või surm) suhtelist riski. Ligikaudu 33% irbesartaani grupi patsientidest esines esmane liit-tulemusnäitaja, võrreldes 39% ja 41% platseebo ja amlodipiini grupis [suhtelise riski alanemine 20% võrreldes platseeboga ($p = 0,024$) ja suhtelise riski alanemine 23% võrreldes amlodipiiniga ($p = 0,006$)]. Kui analüüsiti esmase liit-tulemusnäitaja üksikuid komponente, ei täheldatud mingit toimet üldsuresusele, kuid leiti positiivne trend ESRD sageduse alanemises ja täheldati märkimisväärset vähenemist seerumi kreatiniinikontsentratsiooni kahekordistumises.

Ravitoime määramiseks jälgiti alagruppe vastavalt soole, rassile, vanusele, diabeedi kestusele, vererõhu algväärtusele, seerumi kreatiini kontsentratsioonile ja albumiini ekskretsioonile. Naiste ja mustanahaliste hulgas, kes moodustasid kõikidest uuritavatest vastavalt 32% ja 26%, ei olnud soodne toime neerudele ilmne, kuigi usaldusvahemik seda ei välista. Fataalseid ja mittefataalseid kardiovaskulaarseid tüsistusi hõlmava teisese tulemusnäitaja osas ei olnud uuritava kolme grupi vahel erinevust, kuigi naistel esines irbesartaani rühmas platseeboga võrreldes rohkem ja meestel vähem

mittefataalset müokardiinfarkti. Amlodipiiniga võrreldes oli irbesartaani saanud naistel sagedamini mittefataalset müokardiinfarkti ja insulti, samas vähendas irbesartaan amlodipiiniga võrreldes uuritavate hospitaliseerimise sagedust. Nende leidude mehhanismi naistel ei osata seletada.

Uuring “*Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus* (IRMA 2)” näitas, et 300 mg irbesartaani lükkab mikroalbuminuuriaga patsientidel edasi proteiinuuria avaldumist. IRMA 2 oli platseebo-kontrolliga topeltpime haigestumuse uuring 590 patsiendil teist tüüpi diabeedi, mikroalbuminuuria (30...300 mg) ja normaalse neerutalitlusega (seerumi kreatiniin $\leq 1,5$ mg/dl meestel ja $< 1,1$ mg/dl naistel). Uuring käsitles Aprovel'i pikaajalist (2 aastat) toimet kliinilise (manifesteerunud) proteiinuuria (uriiniga erituva albumiini määr, *urinary albumin excretion rate*, UAER > 300 mg/ööpäevas ja UAER suurenemine vähemalt 30% algväärtusest) tekkele. Ettemääratud vererõhu eesmärkväärtus oli $\leq 135/85$ mmHg. Lisaks anti ka teisi antihüpertensiivseid ravimeid (v.a AKE-inhibiitorid, angiotensiin II-retseptorite antagonistid ja dihidropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaatorid), et saavutada vajalikku vererõhu väärtust. Kuigi kõikides gruppides saavutati sarnane vererõhu väärtus, tekkis väljendunud proteiinuuria irbesartaani 300 mg grupis harvem (5,2%) võrreldes platseebogrupi (14,9%) või irbesartaani 150 mg grupiga (9,7%), näidates suhtelise riski 70% alanemist võrreldes platseeboga ($p = 0,0004$) suurema annuse korral. Glomerulaarfiltratsiooni kaasnevat paranemist ravi esimese kolme kuu jooksul ei täheldatud. Kliiniliselt avaldunud proteiinuuria tekke aeglustumine avaldus juba kolme kuu pärast ja püsis kogu 2-aastase perioodi jooksul. Normoalbuminuuria (< 30 mg/ööpäevas) tekkis sagedamini Aprovel 300 mg grupis (34%) kui platseebogrups (21%).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures juhuslikustatud, kontrollitud uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub irbesartaan hästi: absoluutse biosaadavuse uuringute andmetel ligikaudu 60%...80%. Samaaegne toidu tarbimine ei mõjuta märkimisväärselt irbesartaani biosaadavust.

Jaotumine

Plasmavalkudega seondub ligikaudu 96%, vere rakuliste komponentidega seondumine on ebaoluline. Jaotusruumala on 53...93 liitrit.

Biotransformatsioon

Pärast suukaudset või intravenooset ^{14}C märgistatud irbesartaani manustamist moodustas 80...85% plasmas ringlevast radioaktiivsusest muutumatul kujul irbesartaan. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniidkonjugatsiooni ja oksüdatsiooni teel. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on irbesartaanglükuroniid (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse esmalt tsütokroom P₄₅₀ ensüümi CYP2C9 poolt; isoensüüm CYP3A4 toime on ebaoluline.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Irbesartaani farmakokineetika on 10...600 mg annuste kasutamisel lineaarne ja proportsionaalne annusega. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitatud annus) suukaudsete annuste kasutamisel oli imendumise suurenemine vähem kui proportsionaalne, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,5...2 tundi pärast suukaudset manustamist. Organismi totaalne kliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 3 päeva pärast ravi alustamist 1 kord ööpäevas manustamisel. Korduval 1 kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas (< 20%). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Naispatsientidel ei ole vaja annust kohandada. Irbesartaani AUC ja C_{max} olid pisut suuremad eakatel (≥ 65-aastastel) kui noorematel isikutel (18 kuni 40- aastastel). Kuid poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel ei ole vaja annust kohandada.

Eritumine

Irbesartaan ja tema metaboliidid erituvad nii biliaarset kui ka renaalset teed pidi. Pärast ^{14}C irbesartaani manustamist kas suukaudselt või intravenoosselt määrati ligikaudu 20% radioaktiivsusest uriinist ja ülejäänud roojast. Vähem kui 2% annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina.

Lapsed

23 hüpertensiivsel lapsel määrati irbesartaani farmakokineetilisi näitajaid, manustades ravimit ühe- ja mitmekordselt ööpäevas annuses (2 mg/kg) kuni maksimumannuseni 150 mg irbesartaani ööpäevas nelja nädala vältel. Nendest 23 lapsest, kahekümne ühel oli farmakokineetika võrreldav täiskasvanu omaga (12 last üle 12 aastased, 9 last vanuses olid 6...12 aastat). Tulemused näitasid, et C_{max}, AUC ja kliirens olid võrreldavad täiskasvanute andmetega, kes said päevas 150 mg irbesartaani. Üks kord päevas manustamise korral täheldati irbesartaani piiratud akumulatsioonist plasmas (18%).

Neerukahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga patsientidel.

Raske maksakahjustusega patsientidega ei ole uuringuid tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ühtki ebanormaalselt süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenud. Mittekliinilistes ohutusuuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg/ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg/ööpäevas makaakidel) languse punavereliblede parameetrites (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg/ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes

degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, plasma urea ja kreatiniini sisalduse tõus), mida arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi hüpotensiivsele toimele, mis viib renaalse perfusiooni alanemisele. Veel enam, irbesartaan tekitab jukstglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg/ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg/ööpäevas). Kõik need muutused arvati olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50-650 mg/kg/ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduktsiooni. Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdreureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sündi taandusid. Küülikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasloomale toksiline, ka surmav. Ei küülikutel ega rottidel ei täheldatud teratogeenset toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat
mikrokristalne tselluloos
naatriumkroskarmelloos
hüpromelloos
silikoonidioksiid
magneesiumstearaat.

Õhuke polümeerikile:

laktoosmonohüdraat
hüpromelloos
titaandioksiid
makrogool 3000
karnauba vaha

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on 14 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.

Karbis on 28 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 30 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 56 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 84 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 90 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 98 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 56 x 1 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium üheannuselises perforeeritud blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. august 1997
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. august 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aprovel 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani.

Teadaolevat toimet omav abiaine: 102,00 mg laktoosmonohüdraati õhukese polümeerikattega tableti kohta.

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge või valkjas, kaksikkumer ja ovaalne tablett, sissepressitud südame kuju ühel poolel ja number 2873 teisel poolel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aprovel on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni raviks täiskasvanutel.

Näidustuseks on ka kasutamine neeruhaiguse ravi ühe osana antihüpertensiivse ravi skeemist hüpertensiooni ja teist tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tavaline soovitatav alg- ja säilitusannus on 150 mg 1 kord ööpäevas, koos toiduga või ilma. Aprovel annuses 150 mg üks kord ööpäevas annab üldiselt parema 24-tunnise kontrolli vererõhu üle kui 75 mg. Siiski võib kaaluda ravi alustamist annusega 75 mg, eriti hemodialüüsitatutel ja üle 75-aastastel patsientidel.

Patsientidele, kellel 150 mg 1 kord ööpäevas ei taga rahuldavat vererõhu langust, võib Aprevelli annust suurendada kuni 300 mg-ni või lisada raviskeemi teise antihüpertensiivse ravimi (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Diureetikumi, nt hüdroklorotiasiidi lisamine on näidanud aditiivset toimet Aprevelliga (vt lõik 4.5).

Hüpertensiivsetel teist tüüpi diabeediga haigetel alustatakse ravi 150 mg irbesartaaniga üks kord päevas ja tiitritakse see 300 mg-ni üks kord päevas, mis on neeruhaiguse korral soovitatav säilitusannus.

Aprevelli soodne toime teist tüüpi diabeediga haigete neeruhaigusele põhineb uuringutel, kus irbesartaani kasutati lisaks teistele antihüpertensiivsetele ravimitele, et saavutada vajalikku vererõhu väärtust (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kahjustatud neerutalitlusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Hemodialüüsitavatel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist väiksema annusega (75 mg) (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge ja keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustusega patsientidega puuduvad kliinilised kogemused.

Eakad

Kuigi üle 75-aastastel patsientidel võib kaaluda ravi alustamist annusega 75 mg, ei ole annuse kohandamine eakatel tavaliselt vajalik.

Lapsed

Aprovel'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8; 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4 ja 4.6).

Aprovel'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Intravaskulaarse vedeliku mahu vähenemine

Vähenenud vedelikumahu ja/või naatriumisaldusega patsientidel võib eriti ravi algul tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Vähenenud vedelikumaht võib olla tingitud tugevast diureetikumravist, soola hulga piiramisest dieedis, kõhulahtisusest või oksendamisest. Sellised seisundid tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Aprovel'iga.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Bilateraalse neeruarteri stenoosi või ühe funktsioneeriva neeru arteri stenoosiga patsientide ravimisel reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate ravimitega on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Kuigi seda ei ole dokumenteeritud Aprovel'i puhul, tuleb arvestada angiotensiin-II retseptorite antagonistide samasuguse toimega.

Neerukahjustus ja neerutrantsplantaatsioon

Aprovel'i manustamisel neerutalitluse häirega patsientidele on soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis. Puuduvad kliinilised kogemused neerutrantsplantaadiga patsientidega.

Hüpertensiivsed teist tüüpi diabeedi ja neeruhaigusega haiged

Raskekujulise neeruhaigusega patsientide uuringu analüüsis ei olnud kõikides alagruppides irbesartaani toimed nii neeru kui kardiovaskulaarsete juhtude korral ühesugused. Tulemused olid vähem soodsad naistel ja mitte valgetel patsientidel (vt lõik 5.1).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Hüperkaleemia

Nagu ka teiste ravimitega, mis mõjutavad reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi, võib Aprovel ravi ajal tekkida hüperkaleemia, eriti neerupuudulikkuse, diabeetilisest neeruhaigusest tingitud väljendunud proteiinuuria ja/või südamepuudulikkuse esinemisel. Riskirühma patsientidel on soovitatav seerumi kaaliumisisalduse täpne jälgimine (vt lõik 4.5).

Liitium

Liitiumi ja Aprovel'i kombinatsioon ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Sarnaselt teistele vasodilataatoritele, on vaja olla eriti ettevaatlik aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientide puhul.

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsele ravile reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssimise kaudu toimivate ravimitega. Seetõttu ei ole Aprovel'i kasutamine soovitatav.

Üldised

Patsientide puhul, kelle vaskulaarne toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt südame raskekujulise paispuudulikkuse või neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi sellesse süsteemi toimivate ravimitega nagu angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II retseptorite blokaatorid seostatud ägeda hüpotensiooni, asoteemia, oliguuria ja harva ägeda neerupuudulikkusega (vt lõik 4.5). Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kasutamisel, võib tugev vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemiatõvega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või ajuinfarkti.

Nagu ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, langetavad irbesartaan ja teised angiotensiini antagonistid vererõhku mustanahalistel märgatavalt vähem kui teistel patsientidel, võib-olla seetõttu, et mustanahaliste populatsioonis on madala reniinisisaldusega seisundid sagedasemad (vt lõik 5.1).

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRA'ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Lapsed

Kuigi lastel vanuses 6...16 a on irbesartaaniga uuringuid läbi viidud, ei saa olemasolevate ebaküllaldaste andmete põhjal laiendada ravimi kasutamist lastele kuni edasiste andmete avalikustamiseni (vt lõik 4.8, 5.1 ja 5.2).

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Diureetikumid jt antihüpertensiivsed ravimid: teised antihüpertensiivsed ravimid võivad suurendada irbesartaani hüpotensiivset toimet. Aprovel'i on siiski ohutult kasutatud koos teiste antihüpertensiivsete ravimitega, nt beetablokaatorite, prolongeeritud toimega kaltsiumikanalite blokaatorite ja tiasiiddiureetikumidega. Eelnev ravi diureetikumi suurte annustega võib põhjustada vedeliku mahu vähenemist ja hüpotensiooni ohtu Aprovel'iga ravi alustamisel (vt lõik 4.4).

Aliskireeni sisaldavad ravimid või AKE-inhibiitorid: Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoteraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1)

Kaaliumilisandid ja kaaliumi säästvad diureetikumid: reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate teiste ravimite kasutamise kogemuste põhjal võib samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste ravimite kasutamine, mis suurendavad kaaliumi sisaldust seerumis (nt hepariin), põhjustada kaaliumi sisalduse suurenemist seerumis, mistõttu nende kooskasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Liitium: liitiumi ja AKE-inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud liitiumi seerumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvast suurenemisest. Sarnast toimet on irbesartaaniga siiani kirjeldatud väga harva. Seetõttu taolist kombinatsiooni ei soovitata (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine osutub vajalikuks, on soovitatav hoolikalt jälgida liitiumisisaldust seerumis.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid: angiotensiin-II antagonistide samaaegsel manustamisel mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g/päevas) ja mitte-selektiivsed MSPVA-d) võib antihüpertensiivne toime väheneda. Nagu AKE-inhibiitorite, võib ka angiotensiin-II antagonistide ja MSPVA-de kooskasutamine põhjustada neerutalitluse halvenemise riski suurenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemist eeskätt eelnevalt nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel. Eriti eakatel nõuab kombinatsiooni manustamine ettevaatust. Patsient peab olema eelnevalt adekvaatselt hüdreeritud ja tuleks kaaluda neerutalitluse jälgimist kaasneva ravi alustamisel ning perioodiliselt pärast seda.

Lisainformatsioon irbesartaani koostoimete kohta: hüdroklorotiasiid ei mõjutanud kliinilistes uuringutes irbesartaani farmakokineetikat. Irbesartaan metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel ja vähemal määral moodustades glukuronidi. Irbesartaani manustamisel koos varfariiniga, ravimiga, mis metaboliseerub CYP2C9 kaudu ei ilmnenud märkimisväärseid farmakokineetilisi ega farmakodünaamilisi koostoimeid. CYP2C9 indutseerijate nagu näiteks rifampitsiin mõju irbesartaani farmakokineetikale ei ole hinnatud. Irbesartaani samaaegne manustamine ei mõjutanud digoksiini farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus:

AIIRA ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kuivõrd usaldusväärsed epidemioloogilised andmed angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) seotud riskist puuduvad, võivad sarnased ohud olla seotud ka selle ravimiklassiga. Kui ravi jätkamist ARB'iga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AIIRA'ga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerutalitluse nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA on kasutatud raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerutalitlust ja koljut.

Imikut, kelle ema on kasutanud AIIRA tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Imetamine:

Kuivõrd andmeid Aprovel'i kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav Aprovel'i siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnapiimaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Ei ole teada, kas irbesartaan või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud, et irbesartaan või tema metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Irbesartaan ei mõjutanud ravimit saanud rottide fertiilsust ning nende järglasi ravimi kasutamisel annustes, mis põhjustas esmaseid toksilisuse nähte (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste omaduste põhjal ei mõjuta irbesartaan tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et ravi ajal võivad aeg-ajalt tekkida pööratustunne ja väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Hüpertensiooniga patsientidel ei erinenud platseebokontrolliga uuringutes kõrvaltoimete üldine esinemissagedus irbesartaani grupis (56,2%) platseebo grupist (56,5%). Kliiniliste või laboratoorsete kõrvaltoimete tekkimise tõttu tuli ravi harvem katkestada irbesartaani grupis (3,3%) kui platseebo grupis (4,5%). Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud annusest (soovitatud annuste vahemikus), soost, vanusest, rassist ega ravi kestusest.

Diabeediga hüpertensiivsetel mikroalbuminuuriaga ja normaalse neerutalitlusega patsientidel täheldati 0,5% uuritustest (st aeg-ajalt) ortostaatilist pööratustunnet ja ortostaatilist hüpotensiooni, seda esines sagedamini kui platseebo grupis.

Järgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mida teatati platseebokontrolliga uuringutest, kus 1965 hüpertensiooniga patsiendile manustati irbesartaani. Tärniga (*) on märgistatud need kõrvalnähud, mis teatati täiendavalt > 2% diabeediga hüpertensiivsetelt patsientidelt, kellel esines neerupuudulikkus ja ilmne proteinuuria ning mille esinemissagedus oli suurem kui platseebo grupis.

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Loetellu on lisatud ka turustamisjärgselt esinenud kõrvaltoimeid. Need pärinevad spontaansetest teatistest.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Teadmata: trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired:

Teadmata: ülitundlikkusreaktsioonid, nagu angioödeem, lööve, urtikaaria, anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk.

Ainevahetus- ja toitumishäired:

Teadmata: hüperkaleemia

Närvisüsteemi häired:

Sage: pööratustunne, ortostaatiline peapööritus*

Teadmata: vertiigo, peavalu

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Teadmata: tinnitus

Südame häired:

Aeg-ajalt: tahhükardia

Vaskulaarsed häired:

Sage: ortostaatiline hüpotensioon*

Aeg-ajalt: nahaõhetus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: köha

Seedetrakti häired:

Sage: iiveldus/oksendamine

Aeg-ajalt: kõhulahtisus, düspepsia/kõrvetised

Teadmata: maitsehäired

Maksa ja sapiteede häired:

Aeg-ajalt: ikterus

Teadmata: hepatiit, muutused maksafunktsiooni näitajates

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Teadmata: leukotsütoklastiline vaskuliit

Lihaskoe, sidekoe ja luude kahjustused:

Sage: lihaskoe valu*

Teadmata: artralgia, müalgia (mõnel juhul on kaasnenud kreatiinkinaasi taseme tõus plasmas), lihaskrambid

Neeru ja kuseteede häired:

Teadmata: neerutalitluse langus k.a neerupuudulikkus riskigrupi patsientidel (vt lõik 4.4)

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Aeg-ajalt: seksuaalsed häired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Sage: väsimus

Aeg-ajalt: valu rindkeres

Uuringud:

Väga sage: hüperkaleemiat* esines diabeediga patsientidel sagedamini irbesartaani saavate patsientide grupis kui platseebo grupis. Hüpertensiivsetest teise tüübi diabeediga

mikroalbuminuuria ja normaalse neerutalitlusega patsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 29,4% (st väga sage) 300 mg irbesartaani saanutest ja 22% platseebogrupi patsientidest. Kroonilise neerupuudulikkuse ja väljendunud proteiinuuriaga hüpertensiivsetest diabeedipatsientidest esines hüperkaleemiat ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3% (st väga sage) irbesartaani- ja 26,3% platseebogrupis.

Sage: plasma kreatiinkinaasi aktiivsuse märkimisväärne suurenemine tekkis sageli irbesartaani grupis (1,7%). Ükski nendest juhtumitest ei seostunud lihasskeleti kliiniliste nähtudega.

Kaugelearenenud diabeetilise neeruhaigusega hüpertensiivsetel patsientidel, keda raviti irbesartaaniga, täheldati 1,7% uuritustest hemoglobiini* väärtuse kliiniliselt mitteolulist alanemist.

Lapsed

Juhuslikustatud uuringus, kus osales 318 hüpertensiivset last ja noorukit vanuses 6...16 aastat, täheldati 3-nädalases topeltpimedas faasis järgnevaid ravimiga seotud kõrvaltoimeid: peavalu (7,9%), hüpotensiooni (2,2%), pööratudunnet (1,9%), köha (0,9%). Selle uuringu 26-nädalases avatud faasis täheldati 2% lastel laboratoorsetest näitajatest kõige sagedamini kõrvalekaldeid kreatiniini (6,5%) ja CK taseme tõusus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Täiskasvanutel, kellele manustati kuni 900 mg/ööpäevas 8 nädala jooksul toksilisust ei ilmnenu. Üleannustamise korral tekivad kõige suurema tõenäosusega hüpotensioon ja tahhükardia; võib tekkida ka bradükardia. Üleannustamise ravi kohta spetsiifilist informatsiooni ei ole. Patsiendid peavad olema pideva järelevalve all, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Kutsuda esile oksendamine ja/või teha maoloputus, manustada aktiivsütt. Irbesartaan ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin-II antagonist, ATC-kood: C09C A04.

Toimemehhanism: irbesartaan on tugevatoimeline, suukaudselt aktiivne, selektiivne angiotensiin-II retseptori (tüüp AT₁) antagonist. Tõenäoliselt blokeerib ta kõik angiotensiin II AT₁-retseptoriga seotud toimed, olenemata angiotensiin II päritolust ja sünteesi teest. Angiotensiin-II (AT₁) retseptorite selektiivne antagonism põhjustab plasmas reniini ja angiotensiini II sisalduse suurenemist ning aldosterooni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Irbesartaani soovitatud annuste manustamisel monoterapiana ei muutu seerumi kaaliumisisaldus märkimisväärselt. Irbesartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas-II), mis genereerib angiotensiin-II ja lammutab bradükiniini inaktiivseteks metaboliitideks. Irbesartaani toimimiseks ei ole vajalik metaboolne aktivatsioon.

Kliinilised toimed:

Hüpertensioon

Irbesartaan langetab vererõhku, kuid südame löögisagedus muutub minimaalselt. Manustamisel üks kord ööpäevas sõltub vererõhu langus annusest kuni platooni annusega üle 300 mg. Annused 150...300 mg üks kord ööpäevas langetavad vererõhku lamavas ja istuvas asendis kõige madalama kontsentratsiooni korral (24 tundi pärast manustamist) keskmiselt 8...13/5...8 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo.

Maksimaalne vererõhu langus saabub 3...6 tundi pärast manustamist ja vererõhku langetav toime püsib vähemalt 24 tundi. 24 tundi pärast soovitatud annuste manustamist oli vererõhu langus 60...70% vastavast maksimaalsest süstoolse ja diastoolse vererõhu langusest. 150 mg üks kord ööpäevas manustamisel oli vererõhu langus kõige madalama kontsentratsiooni korral ja keskmine langus 24 tunni jooksul sarnane 2 korda ööpäevas manustamisele samas kogunuses.

Aprovel'i vererõhku langetav toime ilmneb 1...2 nädala jooksul, maksimaalne toime ilmneb 4...6 nädalal ravi alustamisest. Antihüpertensiivne toime säilib pikaajalise ravi ajal. Ravi katkestamisel taastub järk-järgult esialgne vererõhk. "Tagasilöögi" hüpertensiooni ei ole täheldatud.

Irbesartaani ja tiasiiddiureetikumide vererõhku langetav toime on aditiivne. Patsientidel, kellel irbesartaani monoterapiaga ei saada adekvaatset vererõhu langust, annab hüdroklorotiasiidi väikese annuse (12,5 mg) lisamine üks kord ööpäevas täiendava vererõhu languse 7...10/3...6 mmHg (süstoolne/diastoolne) enam kui platseebo kasutamise korral.

Aprovel'i efektiivsust ei mõjuta vanus või sugu. Nagu teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavate ravimite puhul, alluvad hüpertensiooniga mustanahalised patsiendid ka ravile ainult irbesartaaniga märgatavalt halvemini. Kui irbesartaani manustatakse koos hüdroklorotiasiidi väikese annusega (12,5 mg ööpäevas), on antihüpertensiivne toime mustanahalistel patsientidel sarnane valgetele patsientidele.

Aprovel'il ei ole kliiniliselt olulist toimet seerumi kusi happesisaldusele või kusi happe sekretsioonile uriini.

Lapsed

318 hüpertensiivsetel või riskiga (diabeet, perekondlik hüpertensioon) lastel ja noorukitel vanuses 6...16 aastat hinnati vererõhu alanemist irbesartaani tiitritud annuste 0,5 mg/kg (madal), 1,5 mg/kg (keskmine) ja 4,5 mg/kg (kõrge) kasutamisel kolme nädala vältel. Kolmanda nädala lõpuks oli istuvas asendis süstoolse vererõhu (SeSBP) keskmine langus esmase efektiivsusnäitaja algväärtusest: 11,7 mmHg (madal annus), 9,3 mmHg (keskmine annus), 13,2 mmHg (kõrge annus). Märkimisväärset erinevust nende annuste vahel ei olnud. Istuvas asendis diastoolse vererõhu (SeDBP) kohaldatud keskmine muutus oli järgnev: 3,8 mmHg (madal annus), 3,2 mmHg (keskmine annus), 5,6 mmHg (kõrge annus). Kahenädalasel perioodil kui patsiendid juhuslikustati saama uuritavat ravimit või platseebot, esines platseebot saanud patsientidel 2,4 ja 2,0 mmHg tõus SeSBP-s ja SeDBP-s võrreldes erinevates annustes irbesartaani saanutega, vastavalt +0,1 ja -0,3 mmHg (vt lõik 4.2).

Hüpertensioon ja teist tüüpi diabeet koos neeruhaigusega

"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" uuring näitas, et irbesartaan vähendab kroonilise neerupuudlikkusega neeruhaigetel haiguse progresseerumist ja proteiinuuriat. IDNT oli topeltpime, kontrollgrupiga, haigestumuse ja suremuse uuring, kus võrreldi Aprovel'i, amlodipiini ja platseebot. 1715 patsiendil, kellel esines hüpertensioon, teist tüüpi diabeet, proteiinuuria (≥ 900 mg/päevas) ja seerumi kreatiniini kontsentratsioon oli vahemikus 1...3 mg/dl (IDNT), uuriti Aprovel'i pikaajalist (keskmine 2,6 aastat) toimet neeruhaiguse progresseerumisele ja üldsuresusele. Aprovel'i annus tiitriti 75-lt 300 mg-ni, amlodipiini annus 2,5-lt 10 mg-ni, või kasutati platseebot. Kõikide ravigruppide patsiendid said üldjuhul 2 kuni 4 antihüpertensiivset ravimit (nt diureetikumi, beetablokaatorit, alfa-adrenoblokaatorit), et saavutada ettenähtud vererõhu väärtus $\leq 135/85$ mmHg või 10 mmHg süstoolse rõhu langus, kui algväärtus oli > 160 mmHg. 60% platseebogrupi patsientidest saavutas sellise soovitud vererõhu väärtuse, kusjuures irbesartaani ja amlodipiini grupis oli see vastavalt 76% ja 78%. Irbesartaan vähendas märgatavalt esmase liit-tulemusnäitaja (seerumi kreatiniinikontsentratsiooni kahekordistumine, lõppstaadiumis neeruhaigus (*end-stage renal disease, ESRD*) või surm) suhtelist riski. Ligikaudu 33% irbesartaani grupi patsientidest esines esmane liit-tulemusnäitaja, võrreldes 39% ja 41% platseebo ja amlodipiini grupis [suhtelise riski alanemine 20% võrreldes platseeboga ($p = 0,024$) ja suhtelise riski alanemine 23% võrreldes amlodipiiniga ($p = 0,006$)]. Kui analüüsiti esmase liit-tulemusnäitaja üksikuid komponente, ei täheldatud mingit toimet üldsuresusele, kuid leiti positiivne trend ESRD sageduse alanemises ja täheldati märkimisväärset vähenemist seerumi kreatiniinikontsentratsiooni kahekordistumises.

Ravitoime määramiseks jälgiti alagruppe vastavalt soole, rassile, vanusele, diabeedi kestusele, vererõhu algväärtusele, seerumi kreatiinkontsentratsioonile ja albumiini ekskretsioonile. Naiste ja mustanahaliste hulgas, kes moodustasid kõikidest uuritavatest vastavalt 32% ja 26%, ei olnud soodne toime neerudele ilmne, kuigi usaldusvahemik seda ei välista. Fataalseid ja mittefataalseid

kardiovaskulaarseid tüsistusi hõlmava teisese tulemusnäitaja osas ei olnud uuritava kolme grupi vahel erinevust, kuigi naistel esines irbesartaani rühmas platseeboga võrreldes rohkem ja meestel vähem mittefataalset müokardiinfarkti. Amlodipiiniga võrreldes oli irbesartaani saanud naistel sagedamini mittefataalset müokardiinfarkti ja insulti, samas vähendas irbesartaan amlodipiiniga võrreldes uuritavate hospitaliseerimise sagedust. Nende leidude mehhanismi naistel ei osata seletada.

Uuring "*Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)*" näitas, et 300 mg irbesartaani lükkab mikroalbuminuuria patsientidel edasi proteinuuria avaldumist. IRMA 2 oli platseebo-kontrolliga topeltpime haigestumuse uuring 590 patsiendil teist tüüpi diabeedi, mikroalbuminuuria (30...300 mg) ja normaalse neerutalitlusega (seerumi kreatiniin $\leq 1,5$ mg/dl meestel ja $< 1,1$ mg/dl naistel). Uuring käsitles Aprovel'i pikaajalist (2 aastat) toimet kliinilise (manifesteerunud) proteinuuria (uriiniga erituva albumiini määr, *urinary albumin excretion rate*, UAER > 300 mg/ööpäevas ja UAER suurenemine vähemalt 30% algväärtusest) tekkele. Ettemääratud vererõhu eesmärkväärtus oli $\leq 135/85$ mmHg. Lisaks anti ka teisi antihüpertensiivseid ravimeid (v.a AKE-inhibiitorid, angiotensiin II-retseptorite antagonistid ja dihidropüridiini rühma kaltsiumikanali blokaatorid), et saavutada vajalikku vererõhu väärtust. Kuigi kõikides gruppides saavutati sarnane vererõhu väärtus, tekkis väljendunud proteinuuria irbesartaani 300 mg grupis harvem (5,2%) võrreldes platseebogrupi (14,9%) või irbesartaani 150 mg grupiga (9,7%), näidates suhtelise riski 70% alanemist võrreldes platseeboga ($p = 0,0004$) suurema annuse korral. Glomerulaarfiltratsiooni kaasnevat paranemist ravi esimese kolme kuu jooksul ei täheldatud. Kliiniliselt avaldunud proteinuuria tekke aeglustumine avaldus juba kolme kuu pärast ja püsis kogu 2-aastase perioodi jooksul. Normoalbuminuuria (< 30 mg/ööpäevas) tekkis sagedamini Aprovel 300 mg grupis (34%) kui platseebogrupis (21%).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures juhuslikustatud, kontrollitud uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub irbesartaan hästi: absoluutse biosaadavuse uuringute andmetel ligikaudu 60%...80%. Samaaegne toidu tarbimine ei mõjuta märkimisväärselt irbesartaani biosaadavust.

Jaotumine

Plasmavalkudega seondub ligikaudu 96%, vere rakuliste komponentidega seondumine on ebaoluline. Jaotusruumala on 53...93 liitrit.

Biotransformatsioon

Pärast suukaudset või intravenooset ¹⁴C märgistatud irbesartaani manustamist moodustas 80...85% plasmas ringlevast radioaktiivsusest muutumatul kujul irbesartaan. Irbesartaan metaboliseeritakse maksas glükuroniidkonjugatsiooni ja oksüdatsiooni teel. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on irbesartaanglükuroniid (ligikaudu 6%). *In vitro* uuringud näitavad, et irbesartaan oksüdeeritakse esmalt tsütokroom P₄₅₀ ensüümi CYP2C9 poolt; isoensüüm CYP3A4 toime on ebaoluline.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Irbesartaani farmakokineetika on 10...600 mg annuste kasutamisel lineaarne ja proportsionaalne annusega. Üle 600 mg (2-kordne maksimaalne soovitud annus) suukaudsete annuste kasutamisel oli imendumise suurenemine vähem kui proportsionaalne, selle nähtuse mehhanism ei ole selge. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1,5...2 tundi pärast suukaudset manustamist. Organismi totaalne kliirens ja renaalne kliirens olid vastavalt 157...176 ja 3...3,5 ml/min. Irbesartaani lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on 11...15 tundi. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 3 päeva pärast ravi alustamist 1 kord ööpäevas manustamisel. Korduval 1 kord ööpäevas manustamisel täheldati vähest irbesartaani kumuleerumist plasmas (< 20%). Uuringus täheldati hüpertensiooniga naispatsientidel pisut suuremat plasmakontsentratsiooni. Kuid irbesartaani poolväärtusaegades ja kumulatsioonis erinevusi ei esinenud. Naispatsientidel ei ole vaja annust kohandada. Irbesartaani AUC ja C_{max} olid pisut suuremad eakatel (≥ 65-aastastel) kui noorematel isikutel (18 kuni 40- aastastel). Kuid poolväärtusaeg ei olnud märkimisväärselt muutunud. Eakatel ei ole vaja annust kohandada.

Eritumine

Irbesartaan ja tema metaboliidid erituvad nii biliarset kui ka renaalset teed pidi. Pärast ¹⁴C irbesartaani manustamist kas suukaudselt või intravenoosselt määrati ligikaudu 20% radioaktiivsusest uriinist ja ülejäänud roojast. Vähem kui 2% annusest eritub uriiniga muutumatu irbesartaanina.

Lapsed

23 hüpertensiivsel lapsel määrati irbesartaani farmakokineetilisi näitajaid, manustades ravimit ühe- ja mitmekordselt ööpäevas annuses (2 mg/kg) kuni maksimumannuseni 150 mg irbesartaani ööpäevas nelja nädala vältel. Nendest 23 lapsest, kahekümne ühel oli farmakokineetika võrreldav täiskasvanu omaga (12 last üle 12 aastased, 9 last vanuses olid 6...12 aastat). Tulemused näitasid, et C_{max}, AUC ja kliirens olid võrreldavad täiskasvanute andmetega, kes said päevas 150 mg irbesartaani. Üks kord päevas manustamise korral täheldati irbesartaani piiratud akumuleerumist plasmas (18%).

Neerukahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt neerukahjustusega või hemodialüüsitavatel patsientidel. Irbesartaan ei ole hemodialüüsiga organismist eemaldatav.

Maksakahjustus

Irbesartaani farmakokineetika ei muutu märkimisväärselt kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga patsientidel.

Raske maksakahjustusega patsientidega ei ole uuringuid tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Teadaolevalt ei ole kliiniliselt kasutatavate annuste puhul ühtki ebanormaalset süsteemset või sihtorganile toksilist toimet ilmnenud. Mittekliinilistes ohutusuuringutes tekitasid irbesartaani suured annused (≥ 250 mg/kg/ööpäevas rottidel ja ≥ 100 mg/kg/ööpäevas makaakidel) languse punaverelibledel parameetrites (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit). Irbesartaani väga suurte annuste (≥ 500 mg/kg/ööpäevas) kasutamisel tekkisid rottidel ja makaakidel neerudes degeneratiivsed muutused (nt interstitsiaalne nefriit, tubulaarne distensioon, basofiilsed tuubulid, plasma urea ja kreatiniini sisalduse tõus), mida arvatakse tekkivat sekundaarsena ravimi hüpotensiivsele toimele, mis viib renalse perfusiooni alanemisele. Veel enam, irbesartaan tekitab jukstglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat (rottidel annuses ≥ 90 mg/kg/ööpäevas, makaakidel ≥ 10 mg/kg/ööpäevas). Kõik need muutused arvati olevat seotud irbesartaani farmakoloogilise toimega. Irbesartaani terapeutilised annused inimesel ei paista omavat jukstglomerulaarrakkude hüperplaasiale/hüpertroofiale mingit tähendust.

Mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud.

Isegi irbesartaani toksilisust tekitavad suukaudsed annused (50-650 mg/kg/ööpäevas) ei mõjutanud uuringutes isaste ja emaste rottide fertiilsust ning sigimisjõudlust, sealhulgas suremust suurima annuse korral. Ei täheldatud märkimisväärset mõju kollaskehade arvule, implantaadile või elusloodetele. Irbesartaan ei mõjutanud järglaste elulemust, arengut või reproduksiooni. Loomkatsed näitasid, et radioaktiivselt märgistatud irbesartaani võib leida rottide ja küülikute loodetes. Irbesartaan eritub imetavate rottide piima.

Loomkatsed irbesartaaniga näitasid roti lootel mööduvat toksilist toimet (neeruvaagna suurenenud kavitatsioon, hüdroureeter või subkutaanne ödeem), mis pärast sündi taandusid. Küülikutel tekkis varane abort annustes, mis on emasloomale toksiline, ka surmav. Ei küülikutel ega rottidel ei täheldatud teratogeenset toimet

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat
mikrokristalne tselluloos
naatriumkroskarmelloos
hüpromelloos
silikoonidioksiid
magneesiumstearaat.

Õhuke polümeerikile:

laktoosmonohüdraat
hüpromelloos
titaandioksiid
makrogool 3000
karnauba vaha

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on 14 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 28 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 30 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 56 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 84 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 90 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 98 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium blistris.
Karbis on 56 x 1 õhukese polümeerikihiga kaetud tabletti PVC/PVDC/alumiinium üheannuselises perforeeritud blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. august 1997
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. august 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

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

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Hispaania

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Müügilubade tingimused	Kuupäev																																				
Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimite toimeainete tootmisprotsessid vaadatakse üle N-nitrosamiinide võimaliku tekke seisukohast ja et neid muudetakse asjakohaselt, minimeerimaks nitrosamiinidega saastumist.	2 aasta jooksul pärast komisjoni otsust																																				
Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimite toimeainete partiidele rakendatakse kontrollistrateegiat kõikide N-nitrosamiinide suhtes.	Komisjoni otsuse ajal																																				
<p>N-nitrosodimetüülamiini (NDMA) ja N-nitrosodietüülamiini (NDEA) jaoks peab müügiloa hoidja kehtestama järgmised toimeaine spetsifikatsioonid.</p> <p>1) 2-aastase üleminekuajavahemiku jooksul tuleb rakendada allpool esitatud NDMA ja NDEA piirmäärasid:</p> <table border="1" data-bbox="188 640 1270 958"> <thead> <tr> <th>Toimeaine*</th> <th>Maksimaalne päevane annus (mg)</th> <th>NDEA piirmäär ng/ööpäevas</th> <th>NDEA piirmäär ppm-i toimeaines</th> <th>NDMA piirmäär ng/ööpäevas</th> <th>NDMA piirmäär toimeaines (ppm)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartaan</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartaan</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartaan</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartaan</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Kandesartaan</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Need piirmäärad ei kehti partiidele, milles on tuvastatud rohkem kui üks eelmainitud N-nitrosamiin. Sellised partiid tuleks kõrvaldada.</p> <p>2) Pärast 2 aasta pikkust üleminekuajavahemiku tuleks rakendada NDMA ja NDEA piirmäära 0,03 ppm.</p>	Toimeaine*	Maksimaalne päevane annus (mg)	NDEA piirmäär ng/ööpäevas	NDEA piirmäär ppm-i toimeaines	NDMA piirmäär ng/ööpäevas	NDMA piirmäär toimeaines (ppm)	Valsartaan	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartaan	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartaan	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartaan	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Kandesartaan	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>Komisjoni otsuse ajal</p> <p>2 aasta jooksul pärast komisjoni otsust</p>
Toimeaine*	Maksimaalne päevane annus (mg)	NDEA piirmäär ng/ööpäevas	NDEA piirmäär ppm-i toimeaines	NDMA piirmäär ng/ööpäevas	NDMA piirmäär toimeaines (ppm)																																
Valsartaan	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartaan	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartaan	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartaan	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Kandesartaan	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aprovel 75 mg tabletid
irbesartaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 75 mg irbesartaani.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
56 tabletti
56 x 1 tabletti
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Aprovel 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aprovel 75 mg tabletid
irbesartaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi Clir SNC

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

14 – 28 – 56 – 98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

56 x 1 tabletti:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aprovel 150 mg tabletid
irbesartaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 150 mg irbesartaani.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
56 tabletti
56 x 1 tabletti
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Aprovel 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aprovel 150 mg tabletid
irbesartaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi Clir SNC

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

14 – 28 – 56 – 98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

56 x 1 tabletti:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aprovel 300 mg tabletid
irbesartaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 300 mg irbesartaani.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
56 tabletti
56 x 1 tabletti
98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Aprovel 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aprovel 300 mg tabletid
irbesartaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi Clir SNC

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

14 – 28 – 56 – 98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

56 x 1 tabletti:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aprovel 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
irbesartaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg irbesartaani.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Aprovel 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aprovel 75 mg tabletid
irbesartaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi Clir SNC

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

30 - 56 x 1 - 90 tabletti:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aprovel 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
irbesartaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg irbesartaani.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Aprovel 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aprovel 150 mg tabletid
irbesartaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi Clir SNC

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

30 - 56 x 1 - 90 tabletti:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aprovel 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
irbesartaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg irbesartaani.

3. ABIAINED

Abiained: sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Aprovel 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aprovel 300 mg tabletid
irbesartaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi Clir SNC

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletti:

E
T
K
N
R
L
P

30 - 56 x 1 - 90 tabletti:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Aprovel 75 mg tabletid irbesartaan

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Aprovel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Aprovel'i võtmist
3. Kuidas Aprovel'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aprovel'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Aprovel ja milleks seda kasutatakse

Aprovel kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena. Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega põhjustades veresoonte ahenemist. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Aprovel hoiab ära angiotensiin-II seondumise nende retseptoritega, põhjustades veresoonte lõõgastumise ja alandab vererõhku. Kõrgvererõhutõve ja teist tüüpi suhkruhaigusega patsientidel aeglustab Aprovel neerutalitluse halvenemist.

Aprovel'i kasutatakse täiskasvanud patsientidel

- kõrge vererõhu (*essentsiaalse hüpertensiooni*) ravimiseks,
- neerude kaitsmiseks kõrgvererõhutõve, teist tüüpi suhkruhaiguse ja neerutalitluse laboratoorselt tõestatud kahjustusega patsientidel.

2. Mida on vaja teada enne Aprovel'i võtmist

Ärge võtke Aprovel'i

- kui olete irbesartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida Aprovel'i kasutamist - vt lõiku rasedus),
- **kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire** ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Aprovel'i võtmist pidage nõu oma arstiga kui järgnev kehtib teie kohta:

- kui teil tekib **sage oksendamise või kõhulahtisus**,
- kui teil on **probleeme neerudega**,
- kui teil on **probleeme südamega**,
- kui te kasutate Aprovel'i seoses **suhkurtõvest tingitud neeruhaigusega**; sel juhul võib arst määrata teile perioodiliselt vereanalüüse, eriti vere kaaliumitaseme määramiseks neerutalitluse häire korral,
- kui teile **kavandatakse operatsiooni või anesteetikumide manustamist**,
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:

- AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid,
- aliskireen.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Ärge võtke Aprovel’i”.

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedumist). Raseduse algul ei ole soovitatav Aprovel’i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest see võib põhjustada sel ajal kasutades tõsist kahju sündivale lapsele, (vt lõiku rasedus).

Lapsed ja noorukid

Ravimi ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel ei ole lõplikult selgitatud ning seetõttu ei tohiks nad seda kasutada.

Muud ravimid ja Aprovel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid:

Kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Ärge võtke Aprovel’i“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).

Vereanalüüs võib olla vajalik, kui te kasutate:

- kaaliumilisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid (nt teatud diureetikumid),
- liitiumi sisaldavaid ravimeid.

Irbesartaani toime võib väheneda, kui võtate valuvaigisteid, mida nimetatakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks.

Aprovel koos toidu ja joogiga

Aprovel’i võib kasutada söögijast sõltumatult.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Rääkige arstile kui arvate end olevat rase (või planeerite rasedumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Aprovel’i võtmise enne kui rasedute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Aprovel’i asemel mõne teise ravimi, sest Aprovel’i ei soovitata kasutada raseduse algul ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, sest võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga kui toidate last rinnapiimaga või kavatsete alustada rinnapiimaga toitmist. Aprovel’i ei soovitata rinnapiimaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi kui soovite last rinnapiimaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Aprovel ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kõrgenenud vererõhu ravi võib siiski mõnikord põhjustada pööratustunnet ja väsimust. Nende nähtude esinemisel peate enne autojuhtimist või masinate käsitlemist rääkima sellest arstiga.

Aprovel sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et teil on mõne suhkru (nt laktoosi) talumatus, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist arstiga.

3. Kuidas Aprovel'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Manustamisviis

Aprovel on **suukaudseks kasutamiseks**. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt ühe klaasi veega). Aprovel'i võib võtta kas koos toiduga või ilma. Võtke oma igapäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on kasutada Aprovel'i nii kaua kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

- **Kõrge vererõhuga patsiendid**
Tavaline annus on 150 mg üks kord päevas (kaks tabletti päevas). Sõltuvalt vererõhu muutusest võib hiljem annuse suurendada 300 mg üks kord päevas (neli tabletti päevas).
- **Kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsiendid**
Kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega patsientidel on kaasuva neeruhaiguse raviks soovitatav säilitusannus 300 mg (neli tabletti päevas) üks kord päevas.

Eeskätt ravi alguses võib arst soovitada väiksemat annust **hemodialüüsi** saavatele või **üle 75 aasta vanustele patsientidele**.

Maksimaalne vererõhku langetav toime peaks saabuma 4...6 nädalat pärast ravi alustamist.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Aprovel'i ei tohi anda lastele ja noorukitele vanuses kuni 18 aastat. Kui laps neelas mõne tableti, peate sellest koheselt arstile teatama.

Kui te võtate Aprovel'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis peate sellest koheselt arstile teatama.

Kui te unustate Aprovel'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned neist toimetest võivad olla tõsised ja vajada arstiabi.

Nagu teistegi sarnaste ravimite kasutamisel, võib irbesartaani kasutataval patsientidel üksikjuhtudel esineda allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi) aga ka näopaistetust, huulte ja/või keele turset. Kui arvate, et teil on tekkinud selline kõrvaltoime või tekib hingeldus, **lõpetage Aprovel'i võtmine ja pöörduge koheselt arsti poole**.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

Väga sage: võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st.

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st.

Kliinilistes uuringutes esines Aprovel'iga ravitud patsientidel järgmisi kõrvaltoimeid:

- Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st): kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsientidel võib esineda kaaliumisisalduse suurenemine vereproovis.
- Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st): pööratud tunne, iiveldus/oksendamine ja väsimus ning lihaste ja südame funktsiooni iseloomustava ensüümi (kreatiniinkinaasi) taseme suurenemine. Kõrge vererõhu ning teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsientidel: pööratud tunne, eeskätt istuvast või lamavast asendist püsti tõustes, madal vererõhk lamavast või istuvast asendist püsti tõustes, valu liigestes ja lihasvalud ning hemoglobiinisalduse vähenemine punastes verelibledes.
- Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st): südamerütmi kiirenemine, õhetus, kõha, kõhulahtisus, seedehäired/kõrvetised, seksuaalelu häired (probleemid seksuaalse võimekusega), valu rinnus.

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud Aprovel'i turustamisjärgselt. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: pööratus, peavalu, maitsetundlikkuse muutused, kohin kõrvus, lihaskrambid, liiges- ja lihasvalu, vereliistakute arvu langus, maksatalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres, neerutalitluse häired ja põhiliselt nahal esinev väikeste veresoonte põletik (leukotsütoklastiline vaskuliit), rasked allergilised reaktsioonid (anafülaktiline šokk). Aeg-ajalt on teataud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Aprovel'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Aprovel sisaldab

- Toimeaine on irbesartaan. Üks tablett Aprovel 75 mg sisaldab 75 mg irbesartaani.
- Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, kolloidne ränidioksiid, preželatiniseeritud maisitärklis ja poloksameer 188. Vt lõik 2, „Aprovel sisaldab laktoosi“.

Kuidas Aprovel välja näeb ja pakendi sisu

Aprovel 75 mg tabletid on valged või valkjad, kaksikkumerad ja ovaalse kujuga, mille ühele küljele on sisse pressitud südame kujutis ja teisele küljele on graveeritud number 2771.

Aprovel 75 mg tablette väljastatakse blisterpakendites 14, 28, 56 või 98 kaupa. Haiglate jaoks on olemas ka 56 x 1 tabletiga üheannuselised blisterpakendid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

Sanofi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

sanofi-aventis France
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

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Aprovel 150 mg tabletid irbesartaan

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Aprovel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Aprovel'i võtmist
3. Kuidas Aprovel'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aprovel'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Aprovel ja milleks seda kasutatakse

Aprovel kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena. Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega põhjustades veresoonte ahenemist. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Aprovel hoiab ära angiotensiin-II seondumise nende retseptoritega, põhjustades veresoonte lõõgastumise ja alandab vererõhku. Kõrgvererõhutõve ja teist tüüpi suhkruhaigusega patsientidel aeglustab Aprovel neerutalitluse halvenemist.

Aprovel'i kasutatakse täiskasvanud patsientidel

- kõrge vererõhu (*essentsiaalse hüpertensiooni*) ravimiseks,
- neerude kaitsmiseks kõrgvererõhutõve, teist tüüpi suhkruhaiguse ja neerutalitluse laboratoorselt tõestatud kahjustusega patsientidel.

2. Mida on vaja teada enne Aprovel'i võtmist

Ärge võtke Aprovel'i

- kui olete irbesartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida Aprovel'i kasutamist - vt lõiku rasedus),
- **kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire** ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Aprovel'i võtmist pidage nõu oma arstiga kui järgnev kehtib teie kohta:

- kui teil tekib **sage oksendamise või kõhulahtisus**,
- kui teil on **probleeme neerudega**,
- kui teil on **probleeme südamega**,
- kui te kasutate Aprovel'i seoses **suhkurtõvest tingitud neeruhaigusega**; sel juhul võib arst määrata teile perioodiliselt vereanalüüse, eriti vere kaaliumitaseme määramiseks neerutalitluse häire korral,
- kui teile **kavandatakse operatsiooni või anesteetikumide manustamist**,
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:

- AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid,
- aliskireen.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Ärge võtke Aprovel’i”.

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Raseduse algul ei ole soovitatav Aprovel’i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest see võib põhjustada sel ajal kasutades tõsist kahju sündivale lapsele, (vt lõiku rasedus).

Lapsed ja noorukid

Ravimi ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel ei ole lõplikult selgitatud ning seetõttu ei tohiks nad seda kasutada.

Muud ravimid ja Aprovel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid:

Kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Ärge võtke Aprovel’i“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).

Vereanalüüs võib olla vajalik, kui te kasutate:

- kaaliumilisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid (nt teatud diureetikumid),
- liitiumi sisaldavaid ravimeid.

Irbesartaani toime võib väheneda, kui võtate valuvaigisteid, mida nimetatakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks.

Aprovel koos toidu ja joogiga

Aprovel’i võib kasutada söögijast sõltumatult.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Rääkige arstile kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Aprovel’i võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Aprovel’i asemel mõne teise ravimi, sest Aprovel’i ei soovitata kasutada raseduse algul ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, sest võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga kui toidate last rinnapiimaga või kavatsete alustada rinnapiimaga toitmist. Aprovel’i ei soovitata rinnapiimaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi kui soovite last rinnapiimaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Aprovel ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kõrgenenud vererõhu ravi võib siiski mõnikord põhjustada pööratustunnet ja väsimust. Nende nähtude esinemisel peate enne autojuhtimist või masinate käsitlemist rääkima sellest arstiga.

Aprovel sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et teil on mõne suhkru (nt laktoosi) talumatus, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist arstiga.

3. Kuidas Aprovel'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Manustamisviis

Aprovel on **suukaudseks kasutamiseks**. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt ühe klaasi veega). Aprovel'i võib võtta kas koos toiduga või ilma. Võtke oma igapäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on kasutada Aprovel'i nii kaua kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

- **Kõrge vererõhuga patsiendid**
Tavaline annus on 150 mg üks kord päevas. Sõltuvalt vererõhu muutusest võib hiljem annuse suurendada 300 mg üks kord päevas (kaks tabletti päevas).
- **Kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsiendid**
Kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega patsientidel on kaasuva neeruhaiguse raviks soovitatav säilitusannus 300 mg (kaks tabletti päevas) üks kord päevas.

Eeskätt ravi alguses võib arst soovitada väiksemat annust **hemodialüüsi** saavatele või **üle 75 aasta vanustele patsientidele**.

Maksimaalne vererõhku langetav toime peaks saabuma 4...6 nädalat pärast ravi alustamist.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Aprovel'i ei tohi anda lastele ja noorukitele vanuses kuni 18 aastat. Kui laps neelas mõne tableti, peate sellest koheselt arstile teatama.

Kui te võtate Aprovel'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis peate sellest koheselt arstile teatama.

Kui te unustate Aprovel'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned neist toimetest võivad olla tõsised ja vajada arstiabi.

Nagu teistegi sarnaste ravimite kasutamisel, võib irbesartaani kasutataval patsientidel üksikjuhtudel esineda allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi) aga ka näopaistetust, huulte ja/või keele turset. Kui arvate, et teil on tekkinud selline kõrvaltoime või tekib hingeldus, **lõpetage Aprovel'i võtmine ja pöörduge koheselt arsti poole**.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

Väga sage: võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st.

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st.

Kliinilistes uuringutes esines Aprovel'iga ravitud patsientidel järgmisi kõrvaltoimeid:

- Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st): kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsientidel võib esineda kaaliumisisalduse suurenemine vereproovis.
- Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st): pööratud tunne, iiveldus/oksendamine ja väsimus ning lihaste ja südame funktsiooni iseloomustava ensüümi (kreatiniinkinaasi) taseme suurenemine. Kõrge vererõhu ning teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsientidel: pööratud tunne, eeskätt istuvast või lamavast asendist püsti tõustes, madal vererõhk lamavast või istuvast asendist püsti tõustes, valu liigestes ja lihasvalud ning hemoglobiinisalduse vähenemine punastes verelibledes.
- Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):: südamerütmi kiirenemine, õhetus, kõha, kõhulahtisus, seedehäired/kõrvetised, seksuaalelu häired (probleemid seksuaalse võimekusega), valu rinnus.

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud Aprovel'i turustamisjärgselt. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: pööratus, peavalu, maitsetundlikkuse muutused, kohin kõrvus, lihaskrambid, liiges- ja lihasvalu, vereliistakute arvu langus, maksatalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres, neerutalitluse häired ja põhiliselt nahal esinev väikeste veresoonte põletik (leukotsütoklastiline vaskuliit), rasked allergilised reaktsioonid (anafülaktiline šokk). Aeg-ajalt on teataud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Aprovel'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Aprovel sisaldab

- Toimeaine on irbesartaan. Üks tablett Aprovel 150 mg sisaldab 150 mg irbesartaani.
- Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, kolloidne ränidioksiid, preželatiniseeritud maisitärklis ja poloksameer 188. Vt lõik 2, „Aprovel sisaldab laktoosi“.

Kuidas Aprovel välja näeb ja pakendi sisu

Aprovel 150 mg tabletid on valged või valkjad, kaksikkumerad ja ovaalse kujuga, mille ühele küljele on sisse pressitud südame kujutis ja teisele küljele on graveeritud number 2772.

Aprovel 150 mg tablette väljastatakse blisterpakendites 14, 28, 56 või 98 kaupa. Haiglate jaoks on olemas ka 56 x 1 tabletiga üheannuselised blisterpakendid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja:

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

Tootja:

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

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház – Ungari

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

Sanofi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Aprovel 300 mg tabletid irbesartaan

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Aprovel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Aprovel'i võtmist
3. Kuidas Aprovel'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aprovel'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Aprovel ja milleks seda kasutatakse

Aprovel kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena. Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega põhjustades veresoonte ahenemist. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Aprovel hoiab ära angiotensiin-II seondumise nende retseptoritega, põhjustades veresoonte lõõgastumise ja alandab vererõhku. Kõrgvererõhutõve ja teist tüüpi suhkruhaigusega patsientidel aeglustab Aprovel neerutalitluse halvenemist.

Aprovel'i kasutatakse täiskasvanud patsientidel

- kõrge vererõhu (*essentsiaalse hüpertensiooni*) ravimiseks,
- neerude kaitsmiseks kõrgvererõhutõve, teist tüüpi suhkurtõve ja neerutalitluse laboratoorselt tõestatud kahjustusega patsientidel.

2. Mida on vaja teada enne Aprovel'i võtmist

Ärge võtke Aprovel'i

- kui olete irbesartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida Aprovel'i kasutamist - vt lõiku rasedus),
- **kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire** ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Aprovel'i võtmist pidage nõu oma arstiga kui järgnev kehtib teie kohta:

- kui teil tekib **sage oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **probleeme neerudega**,
- kui teil on **probleeme südamega**,
- kui te kasutate Aprovel'i seoses **suhkurtõvest tingitud neeruhaigusega**; sel juhul võib arst määrata teile perioodiliselt vereanalüüse, eriti vere kaaliumitaseme määramiseks neerutalitluse häire korral,
- kui teile **kavandatakse operatsiooni või anesteetikumide manustamist**,
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:

- AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid,
- aliskireen.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Ärge võtke Aprovel’i”.

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Raseduse algul ei ole soovitatav Aprovel’i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest see võib põhjustada sel ajal kasutades tõsist kahju sündivale lapsele, (vt lõiku rasedus).

Lapsed ja noorukid

Ravimi ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel ei ole lõplikult selgitatud ning seetõttu ei tohiks nad seda kasutada.

Muud ravimid ja Aprovel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid:

Kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Ärge võtke Aprovel’i“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).

Vereanalüüs võib olla vajalik, kui te kasutate:

- kaaliumilisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid (nt teatud diureetikumid),
- liitiumi sisaldavaid ravimeid.

Irbesartaani toime võib väheneda, kui võtate valuvaigisteid, mida nimetatakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks.

Aprovel koos toidu ja joogiga

Aprovel’i võib kasutada söögijast sõltumatult.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Rääkige arstile kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Aprovel’i võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Aprovel’i asemel mõne teise ravimi, sest Aprovel’i ei soovitata kasutada raseduse algul ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, sest võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga kui toidate last rinnapiimaga või kavatsete alustada rinnapiimaga toitmist. Aprovel’i ei soovitata rinnapiimaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi kui soovite last rinnapiimaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Aprovel ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kõrgenenud vererõhu ravi võib siiski mõnikord põhjustada pööratustunnet ja väsimust. Nende nähtude esinemisel peate enne autojuhtimist või masinate käsitlemist rääkima sellest arstiga.

Aprovel sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et teil on mõne suhkru (nt laktoosi) talumatus, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist arstiga.

3. Kuidas Aprovel'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Manustamisviis

Aprovel on **suukaudseks kasutamiseks**. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt ühe klaasi veega). Aprovel'i võib võtta kas koos toiduga või ilma. Võtke oma igapäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on kasutada Aprovel'i nii kaua kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

- **Kõrge vererõhuga patsiendid**
Tavaline annus on 150 mg üks kord päevas. Sõltuvalt vererõhu muutusest võib hiljem annuse suurendada 300 mg üks kord päevas.
- **Kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsiendid**
Kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega patsientidel on kaasuva neeruhaiguse raviks soovitatav säilitusannus 300 mg üks kord päevas.

Eeskätt ravi alguses võib arst soovitada väiksemat annust **hemodialüüsi** saavatele või **üle 75 aasta vanustele patsientidele**.

Maksimaalne vererõhku langetav toime peaks saabuma 4...6 nädalat pärast ravi alustamist.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Aprovel'i ei tohi anda lastele ja noorukitele vanuses kuni 18 aastat. Kui laps neelas mõne tableti, peate sellest koheselt arstile teatama.

Kui te võtate Aprovel'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis peate sellest koheselt arstile teatama.

Kui te unustate Aprovel'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned neist toimetest võivad olla tõsised ja vajada arstiabi.

Nagu teistegi sarnaste ravimite kasutamisel, võib irbesartaani kasutataval patsientidel üksikjuhtudel esineda allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi) aga ka näopaistetust, huulte ja/või keele turset. Kui arvate, et teil on tekkinud selline kõrvaltoime või tekib hingeldus, **lõpetage Aprovel'i võtmine ja pöörduge koheselt arsti poole**.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

Väga sage: võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st.

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st.

Kliinilistes uuringutes esines Aprovel'iga ravitud patsientidel järgmisi kõrvaltoimeid:

- Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st): kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsientidel võib esineda kaaliumisisalduse suurenemine vereproovis.
- Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st): pööratud tunne, iiveldus/oksendamine ja väsimus ning lihaste ja südame funktsiooni iseloomustava ensüümi (kreatiniinkinaasi) taseme suurenemine. Kõrge vererõhu ning teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsientidel: pööratud tunne, eeskätt istuvast või lamavast asendist püsti tõustes, madal vererõhk lamavast või istuvast asendist püsti tõustes, valu liigestes ja lihasvalud ning hemoglobiinisalduse vähenemine punastes verelibledes.
- Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st): südamerütmi kiirenemine, õhetus, köha, kõhulahtisus, seedehäired/kõrvetised, seksuaalelu häired (probleemid seksuaalse võimekusega), valu rinnus.

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud Aprovel'i turustamisjärgselt. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: pööratus, peavalu, maitsetundlikkuse muutused, kohin kõrvus, lihaskrambid, liiges- ja lihasvalu, vereliistakute arvu langus, maksatalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres, neerutalitluse häired ja põhiliselt nahal esinev väikeste veresoonte põletik (leukotsütoklastiline vaskuliit), rasked allergilised reaktsioonid (anafülaktiline šokk). Aeg-ajalt on teataud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Aprovel'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Aprovel sisaldab

- Toimeaine on irbesartaan. Üks tablett Aprovel 300 mg sisaldab 300 mg irbesartaani.
- Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, kolloidne ränidioksiid, preželatiniseeritud maisitärklis ja poloksameer 188. Vt lõik 2, „Aprovel sisaldab laktoosi“.

Kuidas Aprovel välja näeb ja pakendi sisu

Aprovel 300 mg tabletid on valged või valkjad, kaksikkumerad ja ovaalse kujuga, mille ühele küljele on sisse pressitud südame kujutis ja teisele küljele on graveeritud number 2773.

Aprovel 300 mg tablette väljastatakse blisterpakendites 14, 28, 56 või 98 kaupa. Haiglate jaoks on olemas ka 56 x 1 tabletiga üheannuselised blisterpakendid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja:

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

Tootja:

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

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.
2112 Veresegyház – Ungari

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

Sanofi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Aprovel 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid irbesartaan

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Aprovel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Aprovel'i võtmist
3. Kuidas Aprovel'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aprovel'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Aprovel ja milleks seda kasutatakse

Aprovel kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena. Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega põhjustades veresoonte ahenemist. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Aprovel hoiab ära angiotensiin-II seondumise nende retseptoritega, põhjustades veresoonte lõõgastumise ja alandab vererõhku. Kõrgvererõhutõve ja teist tüüpi suhkruhaigusega patsientidel aeglustab Aprovel neerutalitluse halvenemist.

Aprovel'i kasutatakse täiskasvanud patsientidel

- kõrge vererõhu (*essentsiaalse hüpertensiooni*) ravimiseks,
- neerude kaitsmiseks kõrgvererõhutõve, teist tüüpi suhkruhaiguse ja neerutalitluse laboratoorselt tõestatud kahjustusega patsientidel.

2. Mida on vaja teada enne Aprovel'i võtmist

Ärge võtke Aprovel'i

- kui olete irbesartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida Aprovel'i kasutamist - vt lõiku rasedus),
- **kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire** ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Aprovel'i võtmist pidage nõu oma arstiga kui järgnev kehtib teie kohta:

- kui teil tekib **sage oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **probleeme neerudega**,
- kui teil on **probleeme südamega**,
- kui te kasutate Aprovel'i seoses **suhkurtõvest tingitud neeruhaigusega**; sel juhul võib arst määrata teile perioodiliselt vereanalüüse, eriti vere kaaliumitaseme määramiseks neerutalitluse häire korral,
- kui teile **kavandatakse operatsiooni või anesteetikumide manustamist**,
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:

- AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid,
- aliskireen.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Ärge võtke Aprovel’i”.

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Raseduse algul ei ole soovitatav Aprovel’i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest see võib põhjustada sel ajal kasutades tõsist kahju sündivale lapsele, (vt lõiku rasedus).

Lapsed ja noorukid

Ravimi ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel ei ole lõplikult selgitatud ning seetõttu ei tohiks nad seda kasutada.

Muud ravimid ja Aprovel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid:

Kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Ärge võtke Aprovel’i“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).

Vereanalüüs võib olla vajalik, kui te kasutate:

- kaaliumilisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid (nt teatud diureetikumid),
- liitiumi sisaldavaid ravimeid.

Irbesartaani toime võib väheneda, kui võtate valuvaigisteid, mida nimetatakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks.

Aprovel koos toidu ja joogiga

Aprovel’i võib kasutada söögijast sõltumatult.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Rääkige arstile kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Aprovel’i võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Aprovel’i asemel mõne teise ravimi, sest Aprovel’i ei soovitata kasutada raseduse algul ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, sest võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga kui toidate last rinnapiimaga või kavatsete alustada rinnapiimaga toitmist. Aprovel’i ei soovitata rinnapiimaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi kui soovite last rinnapiimaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Aprovel ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kõrgenenud vererõhu ravi võib siiski mõnikord põhjustada pööratustunnet ja väsimust. Nende nähtude esinemisel peate enne autojuhtimist või masinate käsitlemist rääkima sellest arstiga.

Aprovel sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et teil on mõne suhkru (nt laktoosi) talumatus, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist arstiga.

3. Kuidas Aprovel'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Manustamisviis

Aprovel on **suukaudseks kasutamiseks**. Neelake tabletti koos piisava koguse vedelikuga (nt ühe klaasi veega). Aprovel'i võib võtta kas koos toiduga või ilma. Võtke oma igapäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on kasutada Aprovel'i nii kaua kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

- **Kõrge vererõhuga patsiendid**
Tavaline annus on 150 mg üks kord päevas (kaks tabletti päevas). Sõltuvalt vererõhu muutusest võib hiljem annuse suurendada 300 mg üks kord päevas (neli tabletti päevas).
- **Kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsiendid**
Kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega patsientidel on kaasuva neeruhaiguse raviks soovitatav säilitusannus 300 mg (neli tabletti päevas) üks kord päevas.

Eeskätt ravi alguses võib arst soovitada väiksemat annust **hemodialüüsi** saavatele või **üle 75 aasta vanustele patsientidele**.

Maksimaalne vererõhku langetav toime peaks saabuma 4...6 nädalat pärast ravi alustamist.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Aprovel'i ei tohi anda lastele ja noorukitele vanuses kuni 18 aastat. Kui laps neelas mõne tableti, peate sellest koheselt arstile teatama.

Kui te võtate Aprovel'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis peate sellest koheselt arstile teatama.

Kui te unustate Aprovel'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned neist toimetest võivad olla tõsised ja vajada arstiabi.

Nagu teistegi sarnaste ravimite kasutamisel, võib irbesartaani kasutataval patsientidel üksikjuhtudel esineda allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi) aga ka näopaistetust, huulte ja/või keele turset. Kui arvate, et teil on tekkinud selline kõrvaltoime või tekib hingeldus, **lõpetage Aprovel'i võtmine ja pöörduge koheselt arsti poole**.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

Väga sage: võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st.

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st.

Kliinilistes uuringutes esines Aprovel'iga ravitud patsientidel järgmisi kõrvaltoimeid:

- Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st): kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsientidel võib esineda kaaliumisisalduse suurenemine vereproovis.
- Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st): pööritustunne, iiveldus/oksendamine ja väsimus ning lihaste ja südame funktsiooni iseloomustava ensüümi (kreatiniinkinaasi) taseme suurenemine. Kõrge vererõhu ning teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsientidel: pööritustunne, eeskätt istuvast või lamavast asendist püsti tõustes, madal vererõhk lamavast või istuvast asendist püsti tõustes, valu liigestes ja lihasvalud ning hemoglobiinisalduse vähenemine punastes verelibledes.
- Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st): südamerütmi kiirenemine, õhetus, köha, kõhulahtisus, seedehäired/kõrvetised, seksuaalelu häired (probleemid seksuaalse võimekusega), valu rinnus.

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud Aprovel'i turustamisjärgselt. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: pööritus, peavalu, maitsetundlikkuse muutused, kohin kõrvus, lihaskrambid, liiges- ja lihasvalu, vereliistakute arvu langus, maksatalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres, neerutalitluse häired ja põhiliselt nahal esinev väikeste veresoonte põletik (leukotsütoklastiline vaskuliit), rasked allergilised reaktsioonid (anafülaktiline šokk). Aeg-ajalt on teataud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Aprovel'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Aprovel sisaldab

- Toimeaine on irbesartaan. Üks tablett Aprovel 75 mg sisaldab 75 mg irbesartaani.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, ränidioksiid, magneesiumstearaat, titaandioksiid, makrogool 3000, karnauba vaha. Vt lõik 2, „Aprovel sisaldab laktoosi“.

Kuidas Aprovel välja näeb ja pakendi sisu

Aprovel 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged või valkjad, kaksikkumerad ja ovaalse kujuga, mille ühele küljele on sisse pressitud südame kujutis ja teisele küljele on graveeritud number 2871.

Aprovel 75 mg õhukese polümeerikattega tablette väljastatakse blisterpakendites 14, 28, 30, 56, 84, 90 või 98 kaupa. Haiglate jaoks on olemas ka 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga üheannuselised blisterpakendid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja:

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

Tootja:

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

Sanofi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Aprovel 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid irbesartaan

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Aprovel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Aprovel'i võtmist
3. Kuidas Aprovel'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aprovel'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Aprovel ja milleks seda kasutatakse

Aprovel kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena. Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega põhjustades veresoonte ahenemist. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Aprovel hoiab ära angiotensiin-II seondumise nende retseptoritega, põhjustades veresoonte lõõgastumise ja alandab vererõhku. Kõrgvererõhutõve ja teist tüüpi suhkruhaigusega patsientidel aeglustab Aprovel neerutalitluse halvenemist.

Aprovel'i kasutatakse täiskasvanud patsientidel

- kõrge vererõhu (*essentsiaalse hüpertensiooni*) ravimiseks,
- neerude kaitsmiseks kõrgvererõhutõve, teist tüüpi suhkruhaiguse ja neerutalitluse laboratoorselt tõestatud kahjustusega patsientidel.

2. Mida on vaja teada enne Aprovel'i võtmist

Ärge võtke Aprovel'i

- kui olete irbesartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida Aprovel'i kasutamist - vt lõiku rasedus),
- **kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire** ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Aprovel'i võtmist pidage nõu oma arstiga kui järgnev kehtib teie kohta:

- kui teil tekib **sage oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **probleeme neerudega**,
- kui teil on **probleeme südamega**,
- kui te kasutate Aprovel'i seoses **suhkurtõvest tingitud neeruhaigusega**; sel juhul võib arst määrata teile perioodiliselt vereanalüüse, eriti vere kaaliumitaseme määramiseks neerutalitluse häire korral,
- kui teile **kavandatakse operatsiooni või anesteetikumide manustamist**,
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:

- AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid,
- aliskireen.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Ärge võtke Aprovel’i”.

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Raseduse algul ei ole soovitatav Aprovel’i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest see võib põhjustada sel ajal kasutades tõsist kahju sündivale lapsele, (vt lõiku rasedus).

Lapsed ja noorukid

Ravimi ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel ei ole lõplikult selgitatud ning seetõttu ei tohiks nad seda kasutada.

Muud ravimid ja Aprovel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid:

Kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Ärge võtke Aprovel’i“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).

Vereanalüüs võib olla vajalik, kui te kasutate:

- kaaliumilisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid (nt teatud diureetikumid),
- liitiumi sisaldavaid ravimeid.

Irbesartaani toime võib väheneda, kui võtate valuvaigisteid, mida nimetatakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks.

Aprovel koos toidu ja joogiga

Aprovel’i võib kasutada söögijast sõltumatult.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Rääkige arstile kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Aprovel’i võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Aprovel’i asemel mõne teise ravimi, sest Aprovel’i ei soovitata kasutada raseduse algul ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, sest võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga kui toidate last rinnapiimaga või kavatsete alustada rinnapiimaga toitmist. Aprovel’i ei soovitata rinnapiimaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi kui soovite last rinnapiimaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Aprovel ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kõrgenenud vererõhu ravi võib siiski mõnikord põhjustada pööratustunnet ja väsimust. Nende nähtude esinemisel peate enne autojuhtimist või masinate käsitlemist rääkima sellest arstiga.

Aprovel sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et teil on mõne suhkru (nt laktoosi) talumatus, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist arstiga.

3. Kuidas Aprovel'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Manustamisviis

Aprovel on **suukaudseks kasutamiseks**. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt ühe klaasi veega). Aprovel'i võib võtta kas koos toiduga või ilma. Võtke oma igapäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on kasutada Aprovel'i nii kaua kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

- **Kõrge vererõhuga patsiendid**
Tavaline annus on 150 mg üks kord päevas. Sõltuvalt vererõhu muutusest võib hiljem annuse suurendada 300 mg üks kord päevas (kaks tabletti päevas).
- **Kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsiendid**
Kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega patsientidel on kaasuva neeruhaiguse raviks soovitatav säilitusannus 300 mg (kaks tabletti päevas) üks kord päevas.

Eeskätt ravi alguses võib arst soovitada väiksemat annust **hemodialüüsi** saavatele või **üle 75 aasta vanustele patsientidele**.

Maksimaalne vererõhku langetav toime peaks saabuma 4...6 nädalat pärast ravi alustamist.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Aprovel'i ei tohi anda lastele ja noorukitele vanuses kuni 18 aastat. Kui laps neelas mõne tableti, peate sellest koheselt arstile teatama.

Kui te võtate Aprovel'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis peate sellest koheselt arstile teatama.

Kui te unustate Aprovel'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned neist toimetest võivad olla tõsised ja vajada arstiabi.

Nagu teistegi sarnaste ravimite kasutamisel, võib irbesartaani kasutataval patsientidel üksikjuhtudel esineda allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi) aga ka näopaistetust, huulte ja/või keele turset. Kui arvate, et teil on tekkinud selline kõrvaltoime või tekib hingeldus, **lõpetage Aprovel'i võtmine ja pöörduge koheselt arsti poole**.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

Väga sage: võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st.

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st.

Kliinilistes uuringutes esines Aprovel'iga ravitud patsientidel järgmisi kõrvaltoimeid:

- Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st): kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsientidel võib esineda kaaliumisisalduse suurenemine vereproovis.
- Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st): pööritustunne, iiveldus/oksendamine ja väsimus ning lihaste ja südame funktsiooni iseloomustava ensüümi (kreatiniinkinaasi) taseme suurenemine. Kõrge vererõhu ning teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsientidel: pööritustunne, eeskätt istuvast või lamavast asendist püsti tõustes, madal vererõhk lamavast või istuvast asendist püsti tõustes, valu liigestes ja lihasvalud ning hemoglobiinisalduse vähenemine punastes verelibledes.
- Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st): südamerütmi kiirenemine, õhetus, kõha, kõhulahtisus, seedehäired/kõrvetised, seksuaalelu häired (probleemid seksuaalse võimekusega), valu rinnus.

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud Aprovel'i turustamisjärgselt. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: pööritus, peavalu, maitsetundlikkuse muutused, kohin kõrvus, lihaskrambid, liiges- ja lihasvalu, vereliistakute arvu langus, maksatalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres, neerutalitluse häired ja põhiliselt nahal esinev väikeste veresoonte põletik (leukotsütoklastiline vaskuliit), rasked allergilised reaktsioonid (anafülaktiline šokk). Aeg-ajalt on teataud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Aprovel'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Aprovel sisaldab

- Toimeaine on irbesartaan. Üks tablett Aprovel 150 mg sisaldab 150 mg irbesartaani.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, ränidioksiid, magneesiumstearaat, titaandioksiid, makrogool 3000, karnauba vaha. Vt lõik 2, „Aprovel sisaldab laktoosi“.

Kuidas Aprovel välja näeb ja pakendi sisu

Aprovel 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged või valkjad, kaksikkumerad ja ovaalse kujuga, mille ühele küljele on sisse pressitud südame kujutis ja teisele küljele on graveeritud number 2872.

Aprovel 150 mg õhukese polümeerikattega tablette väljastatakse blisterpakendites 14, 28, 30, 56, 84, 90 või 98 kaupa. Haiglate jaoks on olemas ka 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga üheannuselised blisterpakendid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja:

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

Tootja:

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

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.

Lévai u.5.
2112 Veresegyház – Ungari

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

Sanofi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Aprovel 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid irbesartaan

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Aprovel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Aprovel'i võtmist
3. Kuidas Aprovel'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aprovel'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Aprovel ja milleks seda kasutatakse

Aprovel kuulub ravimite gruppi, mida tuntakse angiotensiin-II retseptori antagonistidena. Angiotensiin-II on organismis toodetav aine, mis seondub veresoontes olevate retseptoritega põhjustades veresoonte ahenemist. Selle tulemusel tõuseb vererõhk. Aprovel hoiab ära angiotensiin-II seondumise nende retseptoritega, põhjustades veresoonte lõõgastumise ja alandab vererõhku. Kõrgvererõhutõve ja teist tüüpi suhkruhaigusega patsientidel aeglustab Aprovel neerutalitluse halvenemist.

Aprovel'i kasutatakse täiskasvanud patsientidel

- kõrge vererõhu (*essentsiaalse hüpertensiooni*) ravimiseks,
- neerude kaitsmiseks kõrgvererõhutõve, teist tüüpi suhkruhaiguse ja neerutalitluse laboratoorselt tõestatud kahjustusega patsientidel.

2. Mida on vaja teada enne Aprovel'i võtmist

Ärge võtke Aprovel'i

- kui olete irbesartaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui **rasedus on kestnud üle 3 kuu** (ka raseduse algul on parem vältida Aprovel'i kasutamist - vt lõiku rasedus),
- **kui teil on suhkurtõbi (diabeet) või neerutalitluse häire** ja te saate ravi vererõhku langetava ravimiga, mis sisaldab aliskireeni.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Aprovel'i võtmist pidage nõu oma arstiga kui järgnev kehtib teie kohta:

- kui teil tekib **sage oksendamine või kõhulahtisus**,
- kui teil on **probleeme neerudega**,
- kui teil on **probleeme südamega**,
- kui te kasutate Aprovel'i seoses **suhkurtõvest tingitud neeruhaigusega**; sel juhul võib arst määrata teile perioodiliselt vereanalüüse, eriti vere kaaliumitaseme määramiseks neerutalitluse häire korral,
- kui teile **kavandatakse operatsiooni või anesteetikumide manustamist**,
- kui te võtate mõnda alljärgnevat ravimit kõrge vererõhu raviks:

- AKE-inhibiitor (näiteks enalapriil, lisinopriil, ramipriil), eriti kui teil on suhkurtõvest tingitud neeruprobleemid,
- aliskireen.

Teie arst võib regulaarsete ajavahemike järel kontrollida teie neerutalitlust, vererõhku ja elektrolüütide (nt kaaliumi) sisaldust veres.

Vt ka teavet lõigus „Ärge võtke Aprovel’i”.

Rääkige arstile, kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Raseduse algul ei ole soovitatav Aprovel’i kasutada ning pärast 3 raseduskuud ei tohi seda võtta, sest see võib põhjustada sel ajal kasutades tõsist kahju sündivale lapsele, (vt lõiku rasedus).

Lapsed ja noorukid

Ravimi ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel ei ole lõplikult selgitatud ning seetõttu ei tohiks nad seda kasutada.

Muud ravimid ja Aprovel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teie arst võib muuta teie ravimi annust ja/või rakendada teisi ettevaatusabinõusid:

Kui te võtate AKE-inhibiitorit või aliskireeni (vt ka teavet lõikudes „Ärge võtke Aprovel’i“ ja „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”).

Vereanalüüs võib olla vajalik, kui te kasutate:

- kaaliumilisandeid,
- kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid,
- kaaliumi säästvaid ravimeid (nt teatud diureetikumid),
- liitiumi sisaldavaid ravimeid.

Irbesartaani toime võib väheneda, kui võtate valuvaigisteid, mida nimetatakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks.

Aprovel koos toidu ja joogiga

Aprovel’i võib kasutada söögijast sõltumatult.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Rääkige arstile kui arvate end olevat rase (või planeerite rasestumist). Arst soovib üldjuhul lõpetada Aprovel’i võtmise enne kui rasestute või niipea kui olete jäänud rasedaks ja määrab tavaliselt Aprovel’i asemel mõne teise ravimi, sest Aprovel’i ei soovitata kasutada raseduse algul ning seda ei tohi kasutada pärast 3 raseduskuud, sest võib põhjustada tõsist kahju sündivale lapsele kasutamisel pärast kolmandat raseduskuud.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga kui toidate last rinnapiimaga või kavatsete alustada rinnapiimaga toitmist. Aprovel’i ei soovitata rinnapiimaga toitvatele emadele ning arst võib soovitada teile mõne muu ravimi kui soovite last rinnapiimaga toita, eriti kui tegemist on vastsündinu või enneaegse imikuga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Aprovel ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kõrgenenud vererõhu ravi võib siiski mõnikord põhjustada pööratustunnet ja väsimust. Nende nähtude esinemisel peate enne autojuhtimist või masinate käsitlemist rääkima sellest arstiga.

Aprovel sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et teil on mõne suhkru (nt laktoosi) talumatus, konsulteerige enne selle ravimi kasutamist arstiga.

3. Kuidas Aprovel'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Manustamisviis

Aprovel on **suukaudseks kasutamiseks**. Neelake tablett koos piisava koguse vedelikuga (nt ühe klaasi veega). Aprovel'i võib võtta kas koos toiduga või ilma. Võtke oma igapäevane annus igal päeval samal ajal. Oluline on kasutada Aprovel'i nii kaua kuni arst ei ole otsustanud teisiti.

- **Kõrge vererõhuga patsiendid**
Tavaline annus on 150 mg üks kord päevas. Sõltuvalt vererõhu muutusest võib hiljem annuse suurendada 300 mg üks kord päevas.
- **Kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsiendid**
Kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega patsientidel on kaasuva neeruhaiguse raviks soovitatav säilitusannus 300 mg üks kord päevas.

Eeskätt ravi alguses võib arst soovitada väiksemat annust **hemodialüüsi** saavatele või **üle 75 aasta vanustele patsientidele**.

Maksimaalne vererõhku langetav toime peaks saabuma 4...6 nädalat pärast ravi alustamist.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Aprovel'i ei tohi anda lastele ja noorukitele vanuses kuni 18 aastat. Kui laps neelas mõne tableti, peate sellest koheselt arstile teatama.

Kui te võtate Aprovel'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtsite kogemata liiga palju tablette, siis peate sellest koheselt arstile teatama.

Kui te unustate Aprovel'i võtta

Kui unustasite juhuslikult ravimi võtmata, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned neist toimetest võivad olla tõsised ja vajada arstiabi.

Nagu teistegi sarnaste ravimite kasutamisel, võib irbesartaani kasutataval patsientidel üksikjuhtudel esineda allergilisi nahareaktsioone (lööve, nõgestõbi) aga ka näopaistetust, huulte ja/või keele turset. Kui arvate, et teil on tekkinud selline kõrvaltoime või tekib hingeldus, **lõpetage Aprovel'i võtmine ja pöörduge koheselt arsti poole**.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgnevalt:

Väga sage: võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st.

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st.

Kliinilistes uuringutes esines Aprovel'iga ravitud patsientidel järgmisi kõrvaltoimeid:

- Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st): kõrge vererõhu ja teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsientidel võib esineda kaaliumisisalduse suurenemine vereproovis.
- Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st): pööratud tunne, iiveldus/oksendamine ja väsimus ning lihaste ja südame funktsiooni iseloomustava ensüümi (kreatiniinkinaasi) taseme suurenemine. Kõrge vererõhu ning teist tüüpi suhkruhaigusega kaasuva neeruhaigusega patsientidel: pööratud tunne, eeskätt istuvast või lamavast asendist püsti tõustes, madal vererõhk lamavast või istuvast asendist püsti tõustes, valu liigestes ja lihasvalud ning hemoglobiinisalduse vähenemine punastes verelibledes.
- Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st): südamerütmi kiirenemine, õhetus, kõha, kõhulahtisus, seedehäired/kõrvetised, seksuaalelu häired (probleemid seksuaalse võimekusega), valu rinnus.

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud Aprovel'i turustamisjärgselt. Nendeks teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimeteks on: pööratus, peavalu, maitsetundlikkuse muutused, kohin kõrvus, lihaskrambid, liiges- ja lihasvalu, vereliistakute arvu langus, maksatalitluse häired, kaaliumisisalduse suurenemine veres, neerutalitluse häired ja põhiliselt nahal esinev väikeste veresoonte põletik (leukotsütoklastiline vaskuliit), rasked allergilised reaktsioonid (anafülaktiline šokk). Aeg-ajalt on teataud ikteruse juhtudest (naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumine).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Aprovel'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Aprovel sisaldab

- Toimeaine on irbesartaan. Üks tablett Aprovel 300 mg sisaldab 300 mg irbesartaani.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, ränidioksiid, magneesiumstearaat, titaandioksiid, makrogool 3000, karnauba vaha. Vt lõik 2, „Aprovel sisaldab laktoosi“.

Kuidas Aprovel välja näeb ja pakendi sisu

Aprovel 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged või valkjad, kaksikkumerad ja ovaalse kujuga, mille ühele küljele on sisse pressitud südame kujutis ja teisele küljele on graveeritud number 2873.

Aprovel 300 mg õhukese polümeerikattega tablette väljastatakse blisterpakendites 14, 28, 30, 56, 84, 90 või 98 kaupa. Haiglate jaoks on olemas ka 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletiga üheannuselised blisterpakendid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügihoa hoidja:

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

Tootja:

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

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

CHINOIN PRIVATE CO. LTD.
Lévai u.5.
2112 Veresegyház – Ungari

Sanofi-Aventis, S.A.
Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric), km. 63.09
17404 Riells i Viabrea (Girona)
Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügihoa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

Sanofi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.