

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aprovel 75 mg tableta.

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

75 mg irbezartán tablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 15,37 mg laktóz-monohidrát tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Tabletta.

Fehér, ill. csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2771 mélynyomású jelzéssel ellátott tableta.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

Az Aprovel esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

Javallott továbbá hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes felnőtt betegek vesebetegségének kezelésére, a vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés részeként (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

#### Adagolás

A szokásos javasolt kezdő és fenntartó adag naponta egyszer 150 mg, táplálékkal vagy anélkül. Aprovel 150 mg napi egyszeri adagja a vérnyomást 24 órán át jobban szabályozza, mint a 75 mg-os adag. Azonban megfontolandó a terápia 75 mg-mal való kezdése, különösen hemodializált betegek és 75 évnél idősebb személyek esetében.

Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomása napi egyszeri 150 mg-mal nem állítható be, az Aprovel adagja 300 mg-ra emelhető, vagy más vérnyomáscsökkentővel kombinálható (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont). Különösen a diuretikumokkal való kombináció, pl. hidroklorotiazid additív hatását igazolták Aprovel esetében (lásd 4.5 pont).

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegek esetén a kezdő adag napi egyszer 150 mg irbezartán, amely napi egyszer 300 mg-ig emelhető. Ez a vesekárosodás kezelésének preferált fenntartó dózisa.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegeknél az Aprovel vesére gyakorolt kedvező hatásainak igazolása olyan vizsgálatokon alapszik, amelyekben az irbezartánt a célvérnyomás elérése érdekében szükség szerint, más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

#### Speciális populációk

##### *Vesekárosodás*

Dózismódosításra nincs szükség károsodott vesefunkciójú betegek esetében. Alacsonyabb kezdő adag (75 mg) alkalmazása megfontolandó hemodialízis alatt lévő betegeknél (lásd 4.4 pont).

#### *Májkárosodás*

Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban dózismódosításra nincs szükség. Súlyos májkárosodással kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat.

#### *Idősek*

Bár a terápia 75 mg-mal való kezdése megfontolandó a 75 évnél idősebb betegek esetében, dózismódosításra általában nincs szükség az időseknél.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Aprovel biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Az Aprovel egyidejű alkalmazása aliszkiren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Intravasculáris volumendepléció: szimptomás hipotenzió főleg az első adag után fordulhat elő olyan betegeknél, akik intenzív diuretikus terápia, sómegvonás, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátriumdepletáltak. Ezeket az állapotokat az Aprovel-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

Renovasculáris hypertonia: fokozott a súlyos hipotenzió és veseelégtelenség veszélye, ha kétoldali arteria renalis stenosisban vagy szoliter vese arteriájának stenosisában szenvedő betegeket a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerekkel kezelnek. Bár ezt Aprovel-lel kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással angiotenzin-II receptor antagonisták esetében számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha az Aprovel-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérumban kálium- és kreatininszintjének időszakos ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átültetett betegek Aprovel kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes és vesekárosodásban szenvedő betegek: egy előrehaladott vesebetegségben szenvedők körében végzett tanulmány keretében készült analízisben az irbeartán renalis és cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatása nem volt azonos minden alcsoportban. Az eredmények különösen a nők és a nem fehér bőrszínű betegek esetében tűntek kevésbé kedvezőnek (lásd 5.1 pont).

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádjá: bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hipotónia, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Hyperkalaemia: a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló más gyógyszerekhez hasonlóan az Aprovel-kezelés hatására is előfordulhat hyperkalaemia, főleg vesekárosodásban, diabéteszes vesekárosodás esetén fennálló proteinuria során, és/vagy szívelégtelenségben. Javasolt a szérum káliumszint szoros monitorozása a veszélyeztetett betegekben (lásd 4.5 pont).

Lítium: az Aprovel együttdadása lítiummal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Aorta és mitrális billentyű stenosisa, obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban, illetve obstruktív hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegek kezelése esetében.

Primer aldosteronismus: primer aldosteronismusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása révén ható vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre. Ezért Aprovel alkalmazása nem javasolt.

Általánosságok: olyan betegekben, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesekárosodás, beleértve az arteria renalis stenosis), az ezen rendszert befolyásoló angiotenzin konvertáló enzimgátlókkal, illetve angiotenzin-II receptor antagonistákkal való kezelést akut hipotenzió, azotemia, oliguria, vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Mint ahogy az angiotenzin konvertáló enzimgátlóknál is észlelték, az irbezartán és más angiotenzin antagonisták a vérnyomáscsökkentés tekintetében kevésbé hatékonyak a fekete bőrszínű betegekben, mint a nem feketék esetében, esetleg a fekete bőrszínű hipertóniás populációban nagyobb számban előforduló alacsony reninstátusz miatt (lásd 5.1 pont).

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Gyermekek és serdülők: az irbezartánt 6 és 16 év közötti gyermekpopulációban vizsgálták, de a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem elegendőek a gyermekeken való alkalmazás kiterjesztésére addig, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre (lásd a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokat).

Laktóz: Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Diuretikumok és más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek fokozhatják az irbezartán hipotenzív hatását; mindazonáltal Aprovel-t biztonsággal alkalmaztak más

vérnyomáscsökkentőkkel, mint pl. béta-blokkolókkal, tartós hatású kalciumcsatorna-blokkolókkal és tiazid diuretikumokkal való kombinációkban. Az Aprovel-terápia megkezdésekor a diuretikumok nagy adagjával végzett előzetes kezelés volumendepléciót okozhat és hipotenzió veszélyét idézheti elő (lásd 4.4 pont).

Aliszkiren tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók: a klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Káliumpótlók és káliummegtakarító diuretikumok: a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló más gyógyszerekkel nyert tapasztalat alapján a káliummegtakarító diuretikumok, a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban a káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin) együttes alkalmazása a szérumban a káliumszint emelkedését idézheti elő, ezért együttadásuk nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Lítium: a lítium és az ACE-gátlók együttes alkalmazásakor a szérumban a lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig nagyon ritkán hasonló hatást írtak le irbezzartánnal. Ezért ez a kombináció nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Amennyiben mégis szükséges a kombináció alkalmazása, akkor a szérumban a lítiumszint gondos monitorozása ajánlott.

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II receptor antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav (> 3 g/nap), és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának veszélye fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban a káliumszint emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek előzetesen vesefunkciójuk csökkent volt. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen idős betegeknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdését követően, valamint azt követően szabályos időközönként.

Egyéb kölcsönhatások irbezzartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezzartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezzartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezzartán és a warfarin - a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer - együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását - ilyen a rifampicin - nem vizsgálták az irbezzartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezzartán együttes adagolása nem befolyásolta.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

<p>Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).</p>
--

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más

antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták kezelése a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor antagonisták expozíciója a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt. Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

### Szoptatás

Mivel az Aprovel szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, az Aprovel alkalmazása nem javasolt, és ajánlatos azokat az alternatív kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinámiai / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

### Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A farmakodinamikai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az irbezartán befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a magas vérnyomás kezelése folyamán esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Magas vérnyomásban szenvedő betegek körében végzett placebo-kontrollos vizsgálatokban a mellékhatások előfordulása nem különbözött az irbezartán- (56,2%) és a placebo- (56,5%) csoport között. A kezelés bármely klinikai vagy laboratóriumi mellékhatás miatti megszakítása kevésbé volt gyakori az irbezartánnal (3,3%), mint a placebóval kezelt betegek esetében (4,5%). A mellékhatások gyakorisága nem volt összefüggésben az adaggal (a javasolt dózistartományban), a nemmel, az életkorral, a rasszal vagy a kezelés időtartamával.

A mikroalbuminuriás, normális vesefunkcióval rendelkező diabéteszes hipertóniás betegeknél orthostatikus szédülést és orthostatikus hipotenziót jelentettek a betegek 0,5%-ánál (nem gyakori), de a placebót meghaladó mértékben.

Az alábbi táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja be, amelyekről az irbezartánnal kezelt, 1965 magas vérnyomással rendelkező beteget magába foglaló placebo-kontrollos vizsgálatokban számoltak be. A csillaggal jelzett kifejezések azokra a mellékhatásokra vonatkoznak, amelyeket diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegek több mint 2%-ánál, és a placebót meghaladó gyakorisággal jelentettek.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakoriságainak megadása a következő konvenciót követi: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A további, forgalomba kerülés után szerzett tapasztalatok során jelentett mellékhatások szintén felsorolásra kerültek. Ezek a mellékhatások spontán jelentésekből származnak.

#### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: thrombocytopenia

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: túlérzékenységi reakciók, mint például angioödéma, bőrkivetések, urticaria, anafilaxiás reakció, anafilaxiás sokk

#### Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés, orthostaticus szédülés\*

Nem ismert: vertigo, fejfájás

#### A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

#### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

#### Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia\*

Nem gyakori: kipirulás

#### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás

Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés

Nem ismert: dysgeusia

#### Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság

Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

#### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis

## A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: csont- és izomfájdalmak\*  
Nem ismert: arthralgia, myalgia (mely néhány esetben emelkedett plazma kreatinin-kináz-szinttel társult), izomgörcsök

## Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: vesefunkciók romlása, beleértve a veszélyeztetett betegeknél a veseelégtelenséget is (lásd 4.4 pont)

## A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

## Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság  
Nem gyakori: mellkasi fájdalom

## Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori: Hyperkalaemia\* gyakrabban fordult elő az irbezartánnal kezelt diabéteszes betegeknél, mint placebo mellett. A diabéteszes, hipertóniás, microalbuminuriás és normális vesefunkcióval rendelkező betegeknél a hyperkalaemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) előfordulási gyakorisága 29,4% volt a 300 mg irbezartánt szedő csoportban, és 22% a placebo-csoportban. A diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegeknél a hyperkalaemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) 46,3%-ban fordult elő az irbezartán-csoportban és 26,3%-ban a placebo-csoportban.

Gyakori: az irbezartánnal kezelt betegekben gyakori (1,7%) a plazma kreatininkináz értékének jelentős emelkedése. Ezen esetek közül egyik sem társult klinikai tünetekkel járó vázizom-eseményekkel.

A hipertóniás, előrehaladott stádiumú diabéteszes vesebetegséggel rendelkező és irbezartánnal kezelt betegek 1,7%-ánál csökkent hemoglobinszintet\* tapasztaltak, amely nem volt klinikailag jelentős.

## Gyermekek és serdülők

318 hipertóniás 6 és 16 év közötti gyermeket és serdülőkorút vizsgáltak egy randomizált klinikai vizsgálatban, és a következő mellékhatások fordultak elő a háromhetes kettős-vak fázis során: fejfájás (7,9%), hipotenzio (2,2%), szédülés (1,9%), köhögés (0,9%). A 26-hetes vizsgálat nyílt részében a leggyakoribb laboratóriumi eltérés a kreatinin 6,5%-os emelkedése, valamint az emelkedett CK-értékek voltak a gyógyszert szedő gyermekek 2%-ának esetében.

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Nem tapasztaltak toxikus hatást olyan felnőttekben, akik maximum 900 mg napi adagot szedtek 8 héten át. A túlادagolás leggyakrabban várható tünetei hipotenzio és tachycardia; ugyanakkor bradycardia is előfordulhat a túlادagolás következtében. Aprovel túlادagolás kezelésével kapcsolatos



speciális információ nem áll rendelkezésre. A beteget szorosan monitorozni kell és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Az aktív szén hasznos lehet a túladagolás kezelésében. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin-II antagonisták önmagukban  
ATC kód C09C A04.

#### Hatásmechanizmus

Az irbezartán hatékony, per os aktív, szelektív angiotenzin-II receptor (AT<sub>1</sub> típus) antagonistája. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT<sub>1</sub> receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT<sub>1</sub>) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldosteron-koncentrációja. A szérum káliumszintet az irbezartán egyedül, az ajánlott adagokban nem befolyásolja. Az irbezartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimet, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

#### Klinikai hatásosság

##### *Hipertónia*

Az irbezartán a szívfrekvencia minimális változása mellett csökkenti a vérnyomást. A vérnyomás csökkenése dóziszfüggő napi egyszeri adagolás mellett, egy platószint kialakulására irányuló tendenciával 300 mg adagok felett. Napi 150 - 300 mg adagok a vérnyomást álló - és ülő helyzetben tartósan (azaz a bevétel után 24 órán át), átlagosan 8-13/5-8 Hgmm-rel (szisztolés/diasztolés) nagyobb mértékben csökkentik, mint a placebo.

A vérnyomás maximális csökkenése a beadást követő 3 - 6 órában alakul ki, és a vérnyomáscsökkentő hatás legalább 24 órán át fennmarad. A 24. órában a vérnyomáscsökkenés az ajánlott adagok melletti diasztolés és szisztolés csúcshatás 60 - 70%-ának felelt meg. A napi egyszeri 150 mg-os irbezartán legkisebb és 24 órás átlagos hatása hasonló az ugyanakkora összdózis napi két adagban történő bevétele esetén megfigyelt hatáshoz.

Az Aprovel vérnyomáscsökkentő hatása 1 - 2 héten belül jelentkezik, a maximális hatás pedig a kezelés kezdete után 4 - 6 héttel alakul ki. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszútávú kezelés során is megmarad. A kezelés megszakítása után a vérnyomás fokozatosan visszatér az alapértékre. Rebound hipertóniát nem figyeltek meg.

Az irbezartán és a tiazid típusú diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatása additív. Azon betegek esetében, akiknek a vérnyomása irbezartánnal egyedül megfelelően nem szabályozható, hidroklorotiazid alacsony adagjának (12,5 mg) az irbezartán napi adagjához történő hozzáadása további 7-10/3-6 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést eredményez a placebohoz képest.

Az Aprovel hatékonyságát sem a beteg életkora, sem a neme nem befolyásolja. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a feketebőrű hipertóniás betegek kifejezetten kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha irbezartánt alacsony dózissal hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) adnak együtt, a vérnyomáscsökkentő válasz megközelíti a fehérbőrű betegek esetén kapottat.

Nincsen klinikailag számottevő hatása a szérumban a húgysavszintre és a húgysav szekrécióra.

### *Gyermekek és serdülők*

318 hipertóniás vagy veszélyeztetett (diabéteszes, hipertónia a családi anamnézisben) 6 és 16 év közötti gyermek és serdülőkorú betegen 3 hetes periódusban vizsgálták 0,5 mg/kg (alacsony), 1,5 mg/kg (közepes) és 4,5 mg/kg (magas) céldózisokra titrált irbezatrán vérnyomáscsökkentő hatását. A harmadik hét végére a kezdeti értékhez viszonyított átlagos vérnyomás csökkenés az elsődleges hatékonysági változóban, az ülő helyzetben mért legalacsonyabb szisztolés vérnyomásértékében (SeSBP) 11,7 Hgmm (alacsony dózis esetén), 9,3 Hgmm (közepes dózis esetén), és 13,2 Hgmm (magas dózis) volt. Ezek között a dózisok között nem volt szignifikáns eltérés tapasztalható. Az ülő helyzetben mért diasztolés vérnyomás (SeDBP) változás korrigált átlagos legalacsonyabb értékei a következők voltak: 3,8 Hgmm (alacsony dózis esetén), 3,2 Hgmm (közepes dózis esetén), 5,6 Hgmm (magas dózis esetén). Az ezt követő két héten keresztül miután a betegek újra randomizálásra kerültek és vagy hatóanyagra vagy placebo lették beállítva, a placebo kapó betegek SeSBP és SeDBP értékei sorrendben 2,4 és 2,0 Hgmm-es emelkedést mutattak, összehasonlítva a minden irbezatrán dózist kapók esetén észlelt ugyanazt paraméterek +0,1 és -0,3 Hgmm-es változásával (lásd a 4.2 pontot).

### *Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes vesekárosodás*

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezatrán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettősvak, kontrollos, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol az irbezatránt amlodipinnel és placeboval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes,  $\geq 900$  mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérumban kreatininnal rendelkező betegen végzett vizsgálatban az Aprovel hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az összmortalitásra. A betegeket 75 mg-tól a 300 mg-os fenntartó Aprovel dóziséig titrálták, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebo a tolerálhatóságnak megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a  $\leq 135/85$  Hgmm célvérnyomás elérése érdekében, vagy  $> 160$  Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A placebo csoportban a betegek 60%-a, az irbezatrán csoportban 76%-a, az amlodipin csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezatrán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérumban kreatinin megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az összmortalitás vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezatrán csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebo csoport 39%-ával, ill. az amlodipin csoport 41%-ával [20% relatív kockázatsökkenés a placebohoz ( $p = 0,024$ ) és 23% relatív kockázatsökkenés az amlodipinhez ( $p = 0,006$ ) képest]. Mivel az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az összmortalitást illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikánsan kisebb volt a szérumban kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

A kezelés hatékonyságának értékelése során a nem, a faj, az életkor, a diabétesz fennállásának időtartama, a kiindulási vérnyomás, a szérumban kreatinin és az albumin ürülési ráta szerinti alcsoportok eredményeit elemezték. A nők és fekete bőrű betegek alcsoportjában, amelyek a vizsgálati betegpopuláció 32%-át ill. 26%-át képviselték, a renális hatékonyság nem volt bizonyított, bár a konfidencia intervallum azt nem zárta ki. A fatális és nem fatális cardiovascularis eseményeket, mint másodlagos végpontokat illetően a teljes populációt figyelembe véve nem volt különbség a három csoport között, bár a nem fatális MI incidenciája a nők körében növekedett, és a nem fatális MI incidenciája a férfiak körében csökkent az irbezatrán csoportban a placebohoz viszonyítva. A nem fatális MI és stroke incidenciájának növekedése volt észlelhető nőkben az irbezatrán csoportban, az amlodipin csoporthoz viszonyítva, míg a szívelégtelenség miatti hospitalizáció a teljes populáció vonatkozásában csökkent. Mindazonáltal nincs megfelelő magyarázat a nők körében észlelt eredményt illetően.

Az "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients With type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" vizsgálat kimutatta, hogy 300 mg irbezatrán késlelteti a manifest proteinuria progresszióját

microalbuminurás betegekben. Az IRMA 2 placebo-kontrollos, kettős, morbiditási végpontot vizsgáló tanulmány volt, melyet 590, 2-es típusú diabéteszes, microalbuminuriás (30-300 mg/nap), normál vesefunkciójú (szérum kreatininszint  $\leq 1,5$  mg/dl férfiban és  $< 1,1$  mg/dl nőkben) beteg részvételével végeztek. A vizsgálat az Aprovel hosszú távú (2 év) hatását vizsgálta a klinikai (manifeszt) proteinuria kialakulására (vizelet albumin exkréciós ráta (UAER)  $> 300$  mg/nap és az UAER alapértékhez viszonyított legalább 30%-os növekedése). Az előre meghatározott célvérnyomás  $\leq 135/85$  Hgmm volt. A betegek, amennyiben szükséges volt, más vérnyomáscsökkentőt is kaptak (kivéve ACE-gátlót, angiotenzin-II receptor blokkolót és dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót) a célvérnyomás elérése érdekében. Míg az összes csoportban hasonló vérnyomásérték volt elérhető, a 300 mg irbezartán csoportban kevesebb beteg érte el a manifeszt proteinuria végpontot (5,2%), mint a placebót (14,9%), ill. a 150 mg irbezartán szedő csoportban (9,7%). Ez 70%-os relatív kockázatsökkenést (RRR) jelentett a magasabb irbezartán adag javára a placebohoz képest ( $p = 0,0004$ ). A kezelés első három hónapjában ezt nem kísérte a glomerulus filtrációs ráta javulása. A klinikai proteinuria progressziójának lassulása viszont már az első három hónap során jelentkezett, és a teljes 2 éves periódus alatt folytatódott. A normoalbuminuriás állapot helyreállása ( $< 30$  mg/nap) nagyobb arányban fordult elő a 300 mg irbezartánnal kezelt csoportban (34%), mint a placebo csoportban (21%).

*A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádja*

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhető képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotónia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotónia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Per os adagolás után az irbezartán jól felszívódik: abszolút biohasznosulása a vizsgálatok szerint kb. 60 - 80%. Egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolja az irbezartán biohasznosulását.

### Eloszlás

Plazmafehérjéhez kötődése kb. 96%-os, a vér alakos elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Eloszlási térfogata 53 - 93 liter.

### Biotranszformáció

<sup>14</sup>C izotóppal jelzett irbezartán orális vagy intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80 - 85%-a tulajdonítható változatlan irbezartánnak. Irbezartánt a máj metabolizálja glukuronid konjugáció és oxidáció révén. A fő keringő metabolit az irbezartán glukuronid (kb. 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 enzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

### Linearitás/nem-linearitás

Az irbezartán a 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg (a maximális javasolt adag kétszerese) feletti adag orális bevétele után; aminek mechanizmusa nem ismert. A plazmakoncentráció csúcsertékét orális beadás után 1,5 - 2 órával éri el. A teljes test- és vese clearance értéke 157 - 176 ml/perc, ill. 3 - 3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11 - 15 óra. Dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán limitált kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban kissé magasabb irbezartán plazmakoncentrációkat mértek hipertóniás nöbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Dózismódosításra a nöbetegekben nem volt szükség. Irbezartán AUC és  $C_{max}$  értékei magasabbak voltak idősekben ( $\geq 65$  év), mint fiatal egyénekben (18 - 40 év). Azonban a terminális felezési idő jelentősen nem változott. Dózismódosításra idősek esetében nem volt szükség.

### Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai részben az epével, részben a vesén át választódnak ki. <sup>14</sup>C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolása után a radioaktivitás kb. 20%-a nyerhető vissza a vizeletből és a többi a székletből. A dózis kevesebb mint 2%-a ürül a vizeletben változatlan irbezartán formájában.

### Gyermekek és serdülők

Az irbezartán farmakokinetikáját 23 hipertóniás gyereken vizsgálták napi egyszeri és többszöri adag (2 mg/kg) beadása után naponta maximum 150 mg-ot adva, 4 héten keresztül. A 23 gyermek közül 21 gyermeknél lehetett a farmakokinetikát a felnőttekével összehasonlítani (12 gyermek 12 év feletti, 9 gyermek 6 és 12 év közötti). Az eredmények azt mutatták, hogy a  $C_{max}$ , AUC és clearance-értékek összevethetők azokkal a felnőtt betegekben megfigyelt adatokkal, akik naponta 150 mg irbezartánt kaptak. Az irbezartán korlátozott akkumulációját (18%) figyelték meg a plazmában a napi egyszeri dózis ismételt beadása esetén.

### Vesekárosodás

Vesekárosodott vagy hemodialízis kezelésben részesülő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

### Májkárosodás

Enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan.

Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A klinikai adagoknak a szervezetre vagy egyes célszervekre gyakorolt toxikus hatását nem mutatták ki. Nem-klinikai biztonságossági vizsgálatokban irbezartán nagy adagjai ( $\geq 250$  mg/ttkg/nap patkányokban és  $\geq 100$  mg/ttkg/nap makákókban) a vörösvértest paraméterek (eritrociták, hemoglobin, hematokrit) csökkenését okozták. Nagyon magas adagokban ( $\geq 500$  mg/ttkg/nap) az irbezartán patkányokban és makákókban a vese degeneratív elváltozásait idézte elő (intersticiális nephritis, tubularis distensio, bazofil tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket a gyógyszer vérnyomáscsökkentő hatása következtében lecsökkent veseperfúziónak tulajdonítanak. Ezen felül az irbezartán a juxtaglomeruláris sejtek hiperplasiáját/hypertrophiáját okozta (patkányokban  $\geq 90$  mg/ttkg/nap, makákókban  $\geq 10$  mg/ttkg/nap adagban). Mindezeket a változásokat az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonították. Az irbezartán emberekben alkalmazott terápiás adagjai szempontjából úgy tűnik, a vese juxtaglomeruláris sejtek hiperplasiájának/hypertrophiájának nincs jelentősége.

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt még akkor sem, ha olyan szájon át alkalmazott irbezartán dózist kaptak, ami már szülői toxicitást okozott (50-650 mg/kg/nap), halálózást is beleértve a legmagasabb dózis esetén. A kezelés nem volt jelentős hatással a sárgatestek, beágyazódások vagy az élő magzatok számára. Az irbezartán nem volt hatással az utódok túlélésére, fejlődésére vagy szaporodására. Az állatokon végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány és nyúl magzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Állatokban végzett vizsgálatok során az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence cavitatio, uretertágulat vagy subcutan oedema), amelyek a születés után megszűntek. Nyulak esetében szignifikáns toxicitást, egyebek között mortalitást okozó dózisok mellett abortust és korai felszívódást tapasztaltak. Teratogén hatást sem patkányban, sem nyúlban nem figyeltek meg.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mikrokristályos cellulóz  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Laktóz-monohidrát  
Magnézium-sztearát,  
Hidrofil kolloid szilícium-dioxid  
Lebontott kukoricakeményítő  
Poloxamer 188

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

14 db tableta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
28 db tableta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
56 db tableta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
98 db tableta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
56 x 1 tableta faltkartonban, adagonként perforált, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. augusztus 27.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. augusztus 27.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu/> található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 150 mg tabletta.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg irbezartán tablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 30,75 mg laktóz-monohidrát tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér, ill. csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2772 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Aprovel esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

Javallott továbbá hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes felnőtt betegek vesebetegségének kezelésére, a vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés részeként (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A szokásos javasolt kezdő és fenntartó adag naponta egyszer 150 mg, táplálékkal vagy anélkül. Aprovel 150 mg napi egyszeri adagja a vérnyomást 24 órán át jobban szabályozza, mint a 75 mg-os adag. Azonban megfontolandó a terápia 75 mg-mal való kezdése, különösen hemodializált betegek és 75 évnél idősebb személyek esetében.

Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomása napi egyszeri 150 mg-mal nem állítható be, az Aprovel adagja 300 mg-ra emelhető, vagy más vérnyomáscsökkentővel kombinálható (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont). Különösen a diuretikumokkal való kombináció, pl. hidroklorotiazid additív hatását igazolták Aprovel esetében (lásd 4.5 pont).

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegek esetén a kezdő adag napi egyszeri 150 mg irbezartán, amely napi egyszeri 300 mg-ig emelhető. Ez a vesekárosodás kezelésének preferált fenntartó dózisa.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegeknél az Aprovel vesére gyakorolt kedvező hatásainak igazolása olyan vizsgálatokon alapszik, amelyekben az irbezartánt a célvérnyomás elérése érdekében szükség szerint, más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták (lásd (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

#### Speciális populációk

##### *Vesekárosodás*

Dózismódosításra nincs szükség károsodott vesefunkciójú betegek esetében. Alacsonyabb kezdő adag (75 mg) alkalmazása megfontolandó hemodialízis alatt lévő betegeknél (lásd 4.4 pont).

#### *Májkárosodás*

Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban dózismódosításra nincs szükség. Súlyos májkárosodással kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat.

#### *Idősek*

Bár a terápia 75 mg-mal való kezdése megfontolandó a 75 évnél idősebb betegek esetében, dózismódosításra általában nincs szükség az időseknél.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Aprovel biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Az Aprovel egyidejű alkalmazása aliszkiren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Intravasculáris volumendepléció: szimptomás hipotenzio főleg az első adag után fordulhat elő olyan betegeknél, akik intenzív diuretikus terápia, sómegvonás, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátriumdepletáltak. Ezeket az állapotokat az Aprovel-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

Renovasculáris hypertonia: fokozott a súlyos hipotenzio és veseelégtelenség veszélye, ha kétoldali arteria renalis stenosisban vagy szoliter vese arteriájának stenosisában szenvedő betegeket a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerekkel kezelnek. Bár ezt Aprovel-lel kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással angiotenzin-II receptor antagonisták esetében számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha az Aprovel-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérumban kálium- és kreatininszintjének időszakos ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átültetett betegek Aprovel-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes és vesekárosodásban szenvedő betegek: egy előrehaladott vesebetegségben szenvedők körében végzett tanulmány keretében készült elemzésben az irbeartán renalis és cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatása nem volt azonos minden alcsoportban. Az eredmények különösen a nők és a nem fehér bőrszínű betegek esetében tűntek kevésbé kedvezőnek (lásd 5.1 pont).



A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádjá: bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hipotónia, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Hyperkalaemia: a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló más gyógyszerekhez hasonlóan az Aprovel-kezelés hatására is előfordulhat hyperkalaemia, főleg vesekárosodásban, diabéteszes vesekárosodás esetén fennálló proteinuria során, és/vagy szívelégtelenségben. Javasolt a szérum káliumszint szoros monitorozása a veszélyeztetett betegekben (lásd 4.5 pont).

Lítium: az Aprovel együttdadása lítiummal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Aorta és mitrális billentyű stenosisa, obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban, illetve obstruktív hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegek kezelése esetében.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása révén ható vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre. Ezért Aprovel alkalmazása nem javasolt.

Általánosságok: olyan betegekben, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesekárosodás, beleértve az arteria renalis stenosis), az ezen rendszert befolyásoló angiotenzin konvertáló enzimgátlókkal, illetve angiotenzin-II receptor antagonistákkal való kezelést akut hipotenzió, azotemia, oliguria, vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Mint ahogy az angiotenzin konvertáló enzimgátlóknál is észlelték, az irbezartán és más angiotenzin antagonisták a vérnyomáscsökkentés tekintetében kevésbé hatékonyak a fekete bőrszínű betegekben, mint a nem feketék esetében, esetleg a fekete bőrszínű hipertóniás populációban nagyobb számban előforduló alacsony reninstátusz miatt (lásd 5.1 pont).

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Gyermekek és serdülők: az irbezartánt 6 és 16 év közötti gyermekpopulációban vizsgálták, de a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem elegendőek a gyermekeken való alkalmazás kiterjesztésére addig, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre (lásd a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokat).

Laktóz: Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Diuretikumok és más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek fokozhatják az irbezartán hipotenzív hatását; mindazonáltal Aprovel-t biztonsággal alkalmaztak más vérnyomáscsökkentőkkel, mint pl. béta-blokkolókkal, tartós hatású kalciumcsatorna-blokkolókkal és tiazid diuretikumokkal való kombinációkban. Az Aprovel-terápia megkezdésekor a diuretikumok nagy adagjával végzett előzetes kezelés volumendepléciót okozhat és hipotenzio veszélyét idézheti elő (lásd 4.4 pont).

Aliszkiren tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók: a klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokádjá nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Káliumpótlók és káliummegtakarító diuretikumok: a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló más gyógyszerekkel nyert tapasztalat alapján a káliummegtakarító diuretikumok, a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin) együttes alkalmazása a szérumban káliumszint emelkedését idézheti elő, ezért együttadásuk nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Lítium: a lítium és az ACE-gátlók együttes alkalmazásakor a szérumban lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig nagyon ritkán hasonló hatást írtak le irbezartánnal. Ezért ez a kombináció nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Amennyiben mégis szükséges a kombináció alkalmazása, akkor a szérumban lítiumszint gondos monitorozása ajánlott.

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II receptor antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav (> 3 g/nap), és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának veszélye fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban káliumszint emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek előzetesen vesefunkciójuk csökkent volt. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen idős betegeknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdését követően, valamint azt követően szabályos időközönként.

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin - a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer - együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását - ilyen a rifampicin - nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán együttes adagolása nem befolyásolta.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).
---

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem

zárható ki. Mivel az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonisták kezelése a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vese funkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor antagonisták expozíciója a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vese funkció és a koponya ultrahang vizsgálata javasolt. Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

### Szoptatás

Mivel az Aprovel szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, az Aprovel alkalmazása nem javasolt, és ajánlatos azokat az alternatív kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinamiai / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

### Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A farmakodinamikai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az irbezartán befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a magas vérnyomás kezelése folyamán esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Magas vérnyomásban szenvedő betegek körében végzett placebo-kontrollos vizsgálatokban a mellékhatások előfordulása nem különbözött az irbezartán- (56,2%) és a placebo- (56,5%) csoport között. A kezelés bármely klinikai vagy laboratóriumi mellékhatás miatti megszakítása kevésbé volt gyakori az irbezartánnal (3,3%), mint a placebóval kezelt betegek esetében (4,5%). A mellékhatások gyakorisága nem volt összefüggésben az adaggal (a javasolt dózistartományban), a nemmel, az életkorral, a rasszal vagy a kezelés időtartamával.

A mikroalbuminuriás, normális vese funkcióval rendelkező diabéteszes hipertóniás betegeknél orthostatikus szédülést és orthostatikus hipotenziót jelentettek a betegek 0,5%-ánál (nem gyakori), de a placebót meghaladó mértékben.

Az alábbi táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja be, amelyekről az irbezartánnal kezelt, 1965 magas vérnyomással rendelkező beteget magába foglaló placebo-kontrollos vizsgálatokban számoltak

be. A csillaggal jelzett kifejezések azokra a mellékhatásokra vonatkoznak, amelyeket diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegek több mint 2%-ánál, és a placeboét meghaladó gyakorisággal jelentettek.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakoriságainak megadása a következő konvenciót követi: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A további, forgalomba kerülés után szerzett tapasztalatok során jelentett mellékhatások szintén felsorolásra kerültek. Ezek a mellékhatások spontán jelentésekből származnak.

#### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: thrombocytopenia

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: túlérzékenységi reakciók, mint például angioödéma, bőrkiütések, urticaria  
anafilaxiás reakció, anafilaxiás sokk

#### Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés, orthostaticus szédülés\*  
Nem ismert: vertigo, fejfájás

#### A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

#### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

#### Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia\*  
Nem gyakori: kipirulás

#### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás  
Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés  
Nem ismert: dysgeusia

#### Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság  
Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis

### A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: csont- és izomfájdalmak\*

Nem ismert: arthralgia, myalgia (mely néhány esetben emelkedett plazma kreatinin-kináz-szinttel társult), izomgörcsök

### Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: vesefunkciók romlása, beleértve a veszélyeztetett betegeknél a veseelégtelenséget is (lásd 4.4 pont)

### A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság

Nem gyakori: mellkasi fájdalom

### Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori: Hyperkalaemia\* gyakrabban fordult elő az irbezartánnal kezelt diabéteszes betegeknél, mint placebo mellett. A diabéteszes, hipertóniás, microalbuminuriás és normális vesefunkcióval rendelkező betegeknél a hyperkalaemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) előfordulási gyakorisága 29,4% volt a 300 mg irbezartánt szedő csoportban, és 22% a placebo-csoportban. A diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegeknél a hyperkalaemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) 46,3%-ban fordult elő az irbezartán-csoportban és 26,3%-ban a placebo-csoportban.

Gyakori: az irbezartánnal kezelt betegekben gyakori (1,7%) a plazma kreatinkináz értékének jelentős emelkedése. Ezen esetek közül egyik sem társult klinikai tünetekkel járó vázizom-eseményekkel.  
A hipertóniás, előrehaladott stádiumú diabéteszes vesebetegséggel rendelkező és irbezartánnal kezelt betegek 1,7%-ánál csökkent hemoglobinszintet\* tapasztaltak, amely nem volt klinikailag jelentős.

### Gyermekek és serdülők

318 hipertóniás 6 és 16 év közötti gyermeket és serdülőkorút vizsgáltak egy randomizált klinikai vizsgálatban, és a következő mellékhatások fordultak elő a háromhetes kettős-vak fázis során: fejfájás (7,9%), hipotenzio (2,2%), szédülés (1,9%), köhögés (0,9%). A 26-hetes vizsgálat nyílt részében a leggyakoribb laboratóriumi eltérés a kreatinin 6,5%-os emelkedése, valamint az emelkedett CK-értékek voltak a gyógszert szedő gyermekek 2%-ának esetében.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

Nem tapasztaltak toxikus hatást olyan felnőttekben, akik maximum 900 mg napi adagot szedtek 8 héten át. A túladagolás leggyakrabban várható tünetei hipotenzio és tachycardia; ugyanakkor bradycardia is előfordulhat a túladagolás következtében. Aprovel túladagolás kezelésével kapcsolatos speciális információ nem áll rendelkezésre. A beteget szorosan monitorozni kell és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Az aktív szén hasznos lehet a túladagolás kezelésében. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin-II antagonisták önmagukban

ATC kód C09C A04.

#### Hatásmechanizmus

Az irbezartán hatékony, per os aktív, szelektív angiotenzin-II receptor (AT<sub>1</sub> típus) antagonistá. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT<sub>1</sub> receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT<sub>1</sub>) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldosteron-koncentrációja. A szérumban a káliumszintet az irbezartán egyedül, az ajánlott adagokban nem befolyásolja. Az irbezartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimet, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

#### Klinikai hatásosság

##### *Hipertónia*

Az irbezartán a szívfrekvencia minimális változása mellett csökkenti a vérnyomást. A vérnyomás csökkenése dózisfüggő napi egyszeri adagolás mellett, egy platószint kialakulására irányuló tendenciával 300 mg adagok felett. Napi 150 - 300 mg adagok a vérnyomást álló - és ülő helyzetben tartósan (azaz a bevétel után 24 órán át), átlagosan 8-13/5-8 Hgmm-rel (szisztolés/diasztolés) nagyobb mértékben csökkentik, mint a placebo.

A vérnyomás maximális csökkenése a beadást követő 3 - 6 órában alakul ki, és a vérnyomáscsökkentő hatás legalább 24 órán át fennmarad. A 24. órában a vérnyomáscsökkenés az ajánlott adagok melletti diasztolés és szisztolés csúcshatás 60 - 70%-ának felelt meg. A napi egyszeri 150 mg-os irbezartán legkisebb és 24 órás átlagos hatása hasonló az ugyanakkora összdózis napi két adagban történő bevétele esetén megfigyelt hatáshoz.

Az Aprovel vérnyomáscsökkentő hatása 1 - 2 héten belül jelentkezik, a maximális hatás pedig a kezelés kezdete után 4 - 6 héttel alakul ki. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszútávú kezelés során is megmarad. A kezelés megszakítása után a vérnyomás fokozatosan visszatér az alapértékre. Rebound hipertóniát nem figyeltek meg.

Az irbezartán és a tiazid típusú diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatása additív. Azon betegek esetében, akiknek a vérnyomása irbezartánnal egyedül megfelelően nem szabályozható, hidroklorotiazid alacsony adagjának (12,5 mg) az irbezartán napi adagjához történő hozzáadása további 7-10/3-6 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést eredményez a placebohoz képest.

Az Aprovel hatékonyságát sem a beteg életkora, sem a neme nem befolyásolja. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a feketebőrű hipertóniás betegek kifejezetten kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha irbezartánt alacsony dózisu hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) adnak együtt, a vérnyomáscsökkentő válasz megközelíti a fehérbőrű betegek esetén kapottat.

Nincsen klinikailag számottevő hatása a szérumból húgysavszintre és a húgysav szekrécióra.

#### Gyermekek és serdülők

318 hipertóniás vagy veszélyeztetett (diabéteszes, hipertónia a családi anamnézisben) 6 és 16 év közötti gyermek és serdülőkorú betegen 3 hetes periódusban vizsgálták 0,5 mg/kg (alacsony), 1,5 mg/kg (közepes) és 4,5 mg/kg (magas) céldózisokra titrált irbezatrán vérnyomáscsökkentő hatását. A harmadik hét végére a kezdeti értékhez viszonyított átlagos vérnyomás csökkenés az elsődleges hatékonysági változóban, az ülő helyzetben mért legalacsonyabb szisztolés vérnyomásértékében (SeSBP) 11,7 Hgmm (alacsony dózis esetén), 9,3 Hgmm (közepes dózis esetén), és 13,2 Hgmm (magas dózis) volt. Ezek között a dózisok között nem volt szignifikáns eltérés tapasztalható. Az ülő helyzetben mért diasztolés vérnyomás (SeDBP) változás korrigált átlagos legalacsonyabb értékei a következők voltak: 3,8 Hgmm (alacsony dózis esetén), 3,2 Hgmm (közepes dózis esetén), 5,6 Hgmm (magas dózis esetén). Az ezt követő két héten keresztül miután a betegek újra randomizálásra kerültek és vagy hatóanyagra vagy placebo lett beállítva, a placebo kapó betegek SeSBP és SeDBP értékei sorrendben 2,4 és 2,0 Hgmm-es emelkedést mutattak, összehasonlítva a minden irbezartán dózist kapók esetén észlelt ugyanazt paraméterek +0,1 és -0,3 Hgmm-es változásával (lásd a 4.2 pontot).

#### *Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes vesekárosodás:*

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezartán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettős, kontrollált, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol az irbezartánt amlodipinnel és placebóval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes,  $\geq 900$  mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérumból kreatininnal rendelkező betegen végzett vizsgálatban az Aprovel hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az összmortalitásra. A betegeket 75 mg-tól a 300 mg-os fenntartó Aprovel dózissig titrálták, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebo a tolerálhatóságnak megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a  $\leq 135/85$  Hgmm célvérnyomás elérése érdekében, vagy  $> 160$  Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A placebo csoportban a betegek 60%-a, az irbezartán csoportban 76%-a, az amlodipin csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezartán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérumból kreatinin megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az összmortalitás vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezartán csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebo csoport 39%-ával, ill. az amlodipin csoport 41%-ával [20% relatív kockázatcsökkenés a placebohoz ( $p = 0,024$ ) és 23% relatív kockázatcsökkenés az amlodipinhez ( $p = 0,006$ ) képest]. Mikor az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az összmortalitást illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikáns kisebb volt a szérumból kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

A kezelés hatékonyságának értékelése során a nem, a faj, az életkor, a diabétesz fennállásának időtartama, a kiindulási vérnyomás, a szérumból kreatinin és az albumin ürülési ráta szerinti alcsoportok eredményeit elemezték. A nők és fekete bőrű betegek alcsoportjában, amelyek a vizsgálati betegpopuláció 32%-át ill. 26%-át képviselték, a renális hatékonyság nem volt bizonyított, bár a konfidencia intervallum azt nem zárta ki. A fatális és nem fatális cardiovascularis eseményeket, mint másodlagos végpontokat illetően a teljes populációt figyelembe véve nem volt különbség a három csoport között, bár a nem fatális MI incidenciája a nők körében növekedett, és a nem fatális MI incidenciája a férfiak körében csökkent az irbezartán csoportban a placebohoz viszonyítva. A nem fatális MI és stroke incidenciájának növekedése volt észlelhető nőkben az irbezartán csoportban, az

amlodipin csoporthoz viszonyítva, míg a szívelégtelenség miatti hospitalizáció a teljes populáció vonatkozásában csökkent. Mindazonáltal nincs megfelelő magyarázat a nők körében észlelt eredményt illetően.

Az "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients With type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" vizsgálat kimutatta, hogy 300 mg irbezartán késlelteti a manifeszt proteinuria progresszóját microalbuminurás betegekben. Az IRMA 2 placebo-kontrollos, kettősvak, morbiditási végpontot vizsgáló tanulmány volt, melyet 590, 2-es típusú diabéteszes, microalbuminuriás (30-300 mg/nap), normál vesefunkciójú (szérum kreatininszint  $\leq 1,5$  mg/dl férfiban és  $< 1,1$  mg/dl nőkben) beteg részvételével végeztek. A vizsgálat az Aprovel hosszú távú (2 év) hatását vizsgálta a klinikai (manifeszt) proteinuria kialakulására (vizelet albumin exkréciós ráta (UAER)  $> 300$  mg/nap és az UAER alapértékhez viszonyított legalább 30%-os növekedése). Az előre meghatározott célvérnyomás  $\leq 135/85$  Hgmm volt. A betegek, amennyiben szükséges volt, más vérnyomáscsökkentőt is kaptak (kivéve ACE-gátlót, angiotenzin-II receptor blokkolót és dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót) a célvérnyomás elérése érdekében. Míg az összes csoportban hasonló vérnyomásérték volt elérhető, a 300 mg irbezartán csoportban kevesebb beteg érte el a manifeszt proteinuria végpontot (5,2%), mint a placebót (14,9%), ill. a 150 mg irbezartánt szedő csoportban (9,7%). Ez 70%-os relatív kockázatsökkenést (RRR) jelentett a magasabb irbezartán adag javára a placebohoz képest ( $p = 0,0004$ ). A kezelés első három hónapjában ezt nem kísérte a glomerulus filtrációs ráta javulása. A klinikai proteinuria progressziójának lassulása viszont már az első három hónap során jelentkezett, és a teljes 2 éves periódus alatt folytatódott. A normoalbuminuriás állapot helyreállása ( $< 30$  mg/nap) nagyobb arányban fordult elő a 300 mg irbezartánnal kezelt csoportban (34%), mint a placebo csoportban (21%).

*A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádjá*

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegekben végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegekben végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhető képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotónia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotónia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás



Per os adagolás után az irbezartán jól felszívódik: abszolút biohasznosulása a vizsgálatok szerint kb. 60 - 80%. Egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolja az irbezartán biohasznosulását.

### Eloszlás

Plazmafehérjéhez kötődése kb. 96%-os, a vér alakos elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Eloszlási térfogata 53 - 93 liter.

### Biotranszformáció

<sup>14</sup>C izotóppal jelzett irbezartán orális vagy intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80 - 85%-a tulajdonítható változatlan irbezartánnak. Irbezartánt a máj metabolizálja glukuronid konjugáció és oxidáció révén. A fő keringő metabolit az irbezartán glukuronid (kb. 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 enzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

### Linearitás/nem-linearitás

Az irbezartán a 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris dóziszfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg (a maximális javasolt adag kétszerese) feletti adag orális bevétele után; aminek mechanizmusa nem ismert. A plazmakoncentráció csúcértékét orális beadás után 1,5 - 2 órával éri el. A teljes test- és vese clearance értéke 157 - 176 ml/perc, ill. 3 - 3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11 - 15 óra. Dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán limitált kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban kissé magasabb irbezartán plazmakoncentrációkat mértek hipertóniás nöbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Dózismódosításra a nöbetegekben nem volt szükség. Irbezartán AUC és  $C_{max}$  értékei magasabbak voltak idősekben ( $\geq 65$  év), mint fiatal egyénekben (18 - 40 év). Azonban a terminális felezési idő jelentősen nem változott. Dózismódosításra idősek esetében nem volt szükség.

### Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai részben az epével, részben a vesén át választódnak ki. <sup>14</sup>C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolása után a radioaktivitás kb. 20%-a nyerhető vissza a vizeletből és a többi a székletből. A dózis kevesebb mint 2%-a ürül a vizeletben változatlan irbezartán formájában.

### Gyermekek és serdülők

Az irbezartán farmakokinetikáját 23 hipertóniás gyereken vizsgálták napi egyszeri és többszöri adag (2 mg/kg) beadása után naponta maximum 150 mg-ot adva, 4 héten keresztül. A 23 gyermek közül 21 gyermeknél lehetett a farmakokinetikát a felnőttekével összehasonlítani (12 gyermek 12 év feletti, 9 gyermek 6 és 12 év közötti). Az eredmények azt mutatták, hogy a  $C_{max}$ , AUC és clearance-értékek összevethetők azokkal a felnőtt betegekben megfigyelt adatokkal, akik naponta 150 mg irbezartánt kaptak. Az irbezartán korlátozott akkumulációját (18%) figyelték meg a plazmában a napi egyszeri dózis ismételt beadása esetén.

### Vesekárosodás

Vesekárosodott vagy hemodialízis kezelésben részesülő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

### Májkárosodás

Enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan.

Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A klinikai adagoknak a szervezetre vagy egyes célszervekre gyakorolt toxikus hatását nem mutatták ki. Nem-klinikai biztonságossági vizsgálatokban irbezartán nagy adagjai ( $\geq 250$  mg/ttkg/nap patkányokban és  $\geq 100$  mg/ttkg/nap makákókban) a vörösvértest paraméterek (eritrociták, hemoglobin, hematokrit) csökkenését okozták. Nagyon magas adagokban ( $\geq 500$  mg/ttkg/nap) az irbezartán patkányokban és makákókban a vese degeneratív elváltozásait idézte elő (interstitialis nephritis, tubularis distensio, bazofil tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket a gyógyszer vérnyomáscsökkentő hatása következtében lecsökkent veseperfúciónak tulajdonítanak. Ezen felül az irbezartán a juxtaglomeruláris sejtek hyperplasiáját/hypertrophiáját okozta (patkányokban  $\geq 90$  mg/ttkg/nap, makákókban  $\geq 10$  mg/ttkg/nap adagban). Mindezeket a változásokat az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonították. Az irbezartán emberekben alkalmazott terápiás adagjai szempontjából úgy tűnik, a vese juxtaglomeruláris sejtek hyperplasiájának/hypertrophiájának nincs jelentősége.

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt még akkor sem, ha olyan szájon át alkalmazott irbezartán dózist kaptak, ami már szülői toxicitást okozott (50-650 mg/kg/nap), halálozást is beleértve a legmagasabb dózis esetén. A kezelés nem volt jelentős hatással a sárgatestek, beágyazódások vagy az élő magzatok számára. Az irbezartán nem volt hatással az utódok túlélésére, fejlődésére vagy szaporodására. Az állatokon végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány és nyúlmagzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Állatokban végzett vizsgálatok során az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence cavitatio, uretertágulat vagy subcutan oedema), amelyek a születés után megszűntek. Nyulak esetében szignifikáns toxicitást, egyebek között mortalitást okozó dózisok mellett abortust és korai felszívódást tapasztaltak. Teratogén hatást sem patkányban, sem nyúlban nem figyeltek meg.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mikrokristályos cellulóz  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Laktóz-monohidrát  
Magnézium-sztearát,  
Hidrofil koloid szilícium-dioxid  
Lebontott kukoricakeményítő  
Poloxamer 188

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

14 db tabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

28 db tabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

56 db tabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

98 db tabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

56 x 1 tabletta faltkartonban, adagonként perforált, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/97/046/004-006

EU/1/97/046/011

EU/1/97/046/014

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. augusztus 27.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. augusztus 27.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu/> található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 300 mg tableta.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg irbezartán tablettánként.

Imert hatású segédanyag: 61,50 mg laktóz-monohidrát tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér, ill. csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2773 mélynyomású jelzéssel ellátott tableta.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Aprovel esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

Javallott továbbá hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes felnőtt betegek vesebetegségének kezelésére, a vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés részeként (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A szokásos javasolt kezdő és fenntartó adag naponta egyszer 150 mg, táplálékkal vagy anélkül. Aprovel 150 mg napi egyszeri adagja a vérnyomást 24 órán át jobban szabályozza, mint a 75 mg-os adag. Azonban megfontolandó a terápia 75 mg-mal való kezdése, különösen hemodializált betegek és 75 évnél idősebb személyek esetében.

Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomása napi egyszeri 150 mg-mal nem állítható be, az Aprovel adagja 300 mg-ra emelhető, vagy más vérnyomáscsökkentővel kombinálható (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont). Különösen a diuretikumokkal való kombináció, pl. hidroklorotiazid additív hatását igazolták Aprovel esetében (lásd 4.5 pont).

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegek esetén a kezdő adag napi egyszer 150 mg irbezartán, amely napi egyszer 300 mg-ig emelhető.

Ez a vesekárosodás kezelésének preferált fenntartó dózisa. Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegeknél az Aprovel vesére gyakorolt kedvező hatásainak igazolása olyan vizsgálatokon alapszik, amelyekben az irbezartánt a célvérnyomás elérése érdekében szükség szerint, más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták (lásd (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

#### Speciális populációk

##### *Vesekárosodás*

Dózismódosításra nincs szükség károsodott vesefunkciójú betegek esetében. Alacsonyabb kezdő adag (75 mg) alkalmazása megfontolandó hemodialízis alatt lévő betegeknél (lásd 4.4 pont).

#### *Májkárosodás*

Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban dózismódosításra nincs szükség. Súlyos májkárosodással kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat.

#### *Idősek*

Bár a terápia 75 mg-mal való kezdése megfontolandó a 75 évnél idősebb betegek esetében, dózismódosításra általában nincs szükség az időseknél.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Aprovel biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Az Aprovel egyidejű alkalmazása aliszkiren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Intravasculáris volumendepléció: szimptomás hipotenzio főleg az első adag után fordulhat elő olyan betegeknél, akik intenzív diuretikus terápia, sómegvonás, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátriumdepletáltak. Ezeket az állapotokat az Aprovel-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

Renovasculáris hypertonia: fokozott a súlyos hipotenzio és veseelégtelenség veszélye, ha kétoldali arteria renalis stenosisban vagy szoliter vese arteriájának stenosisában szenvedő betegeket a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerekkel kezelnek. Bár ezt Aprovel-lel kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással angiotenzin-II receptor antagonisták esetében számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha az Aprovel-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérumban kálium- és kreatininszintjének időszakos ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átültetett betegek Aprovel kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes és vesekárosodásban szenvedő betegek: egy előrehaladott vesebetegségben szenvedők körében végzett tanulmány keretében készült analízisben az irbeartán renalis és cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatása nem volt azonos minden alcsoportban. Az eredmények különösen a nők és a nem fehér bőrszínű betegek esetében tűntek kevésbé kedvezőnek (lásd 5.1 pont).

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádjára: bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hipotónia, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjára ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Hyperkalaemia: a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló más gyógyszerekhez hasonlóan az Aprovel-kezelés hatására is előfordulhat hyperkalaemia, főleg vesekárosodásban, diabéteszes vesekárosodás esetén fennálló proteinuria során, és/vagy szívelégtelenségben. Javasolt a szérumban káliumszint szoros monitorozása a veszélyeztetett betegeknél (lásd 4.5 pont).

Lítium: az Aprovel együttdadása lítiummal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Aorta és mitrális billentyű stenosisa, obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban, illetve obstruktív hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegek kezelése esetében.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása révén ható vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre. Ezért Aprovel alkalmazása nem javasolt.

Általánosságok: olyan betegeknél, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesekárosodás, beleértve az arteria renalis stenosis), az ezen rendszert befolyásoló angiotenzin konvertáló enzimgátlókkal, illetve angiotenzin-II receptor antagonistákkal való kezelést akut hipotenzió, azotémia, oliguria, vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás szívbetegekben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Mint ahogy az angiotenzin konvertáló enzimgátlóknál is észlelték, az irbezartán és más angiotenzin antagonisták a vérnyomáscsökkentés tekintetében kevésbé hatékonyak a fekete bőrszínű betegeknél, mint a nem fekete bőrűek esetében, esetleg a fekete bőrszínű hipertóniás populációban nagyobb számban előforduló alacsony reninstátusz miatt (lásd 5.1 pont).

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazására vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Gyermekek és serdülők: az irbezartánt 6 és 16 év közötti gyermekpopulációban vizsgálták, de a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem elegendőek a gyermekeken való alkalmazás kiterjesztésére addig, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre (lásd a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokat).

Laktóz: Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Diuretikumok és más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek fokozhatják az irbezartán hipotenzív hatását; mindazonáltal Aprovel-t biztonságosan alkalmazták más vérnyomáscsökkentőkkel, mint pl. béta-blokkolókkal, tartós hatású kalciumcsatorna-blokkolókkal és

tiazid diuretikumokkal való kombinációkban. Az Aprovel-terápia megkezdésekor a diuretikumok nagy adagjával végzett előzetes kezelés volumendepléciót okozhat és hipotenzió veszélyét idézheti elő (lásd 4.4 pont).

Aliszkiren tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók: a klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokkadja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Káliumpótlók és káliummegtakarító diuretikumok: a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló más gyógyszerekkel nyert tapasztalat alapján a káliummegtakarító diuretikumok, a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérum káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin) együttes alkalmazása a szérum káliumszint emelkedését idézheti elő, ezért együttadásuk nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Lítium: a lítium és az ACE-gátlók együttes alkalmazásakor a szérum lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig nagyon ritkán hasonló hatást írtak le irbezartánnal. Ezért ez a kombináció nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Amennyiben mégis szükséges a kombináció alkalmazása, akkor a szérum lítiumszint gondos monitorozása ajánlott.

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II receptor antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav (> 3 g/nap), és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának veszélye fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérum káliumszint emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek előzetesen vesefunkciójuk csökkent volt. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen idős betegeknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdését követően, valamint azt követően szabályos időközönként.

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin - a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer - együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatásait - ilyen a rifampicin - nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán együttes adagolása nem befolyásolta.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó

biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonistá kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont).

Amennyiben az ATII-receptor antagonistá expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

### Szoptatás

Mivel az Aprovel szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, az Aprovel alkalmazása nem javasolt, és ajánlatos azokat az alternatív kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinámiai / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

### Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A farmakodinámiai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az irbezartán befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a magas vérnyomás kezelése folyamán esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Magas vérnyomásban szenvedő betegek körében végzett placebo-kontrollos vizsgálatokban a mellékhatások előfordulása nem különbözött az irbezartán- (56,2%) és a placebo- (56,5%) csoport között. A kezelés bármely klinikai vagy laboratóriumi mellékhatás miatti megszakítása kevésbé volt gyakori az irbezartánnal (3,3%), mint a placebóval kezelt betegek esetében (4,5%). A mellékhatások gyakorisága nem volt összefüggésben az adaggal (a javasolt dózistartományban), a nemmel, az életkorral, a rasszal vagy a kezelés időtartamával.

A mikroalbuminuriás, normális vesefunkcióval rendelkező diabéteszes hipertóniás betegeknél orthostatikus szédülést és orthostatikus hipotenziót jelentettek a betegek 0,5%-ánál (nem gyakori), de a placebót meghaladó mértékben.

Az alábbi táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja be, amelyekről az irbezartánnal kezelt, 1965 magas vérnyomással rendelkező beteget magába foglaló placebo-kontrollos vizsgálatokban számoltak be. A csillaggal jelzett kifejezések azokra a mellékhatásokra vonatkoznak, amelyeket diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegek több mint 2%-ánál, és a placebót meghaladó gyakorisággal jelentettek.



Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakoriságainak megadása a következő konvenciót követi: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A további, forgalomba kerülés után szerzett tapasztalatok során jelentett mellékhatások szintén felsorolásra kerültek. Ezek a mellékhatások spontán jelentésekből származnak.

#### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: thrombocytopenia

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: túlérzékenységi reakciók, mint például angioödéma, bőrkivetések, urticaria  
anafilaxiás reakció, anafilaxiás sokk

#### Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés, orthostaticus szédülés\*  
Nem ismert: vertigo, fejfájás

#### A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

#### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

#### Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia\*  
Nem gyakori: kipirulás

#### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás  
Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés  
Nem ismert: dysgeusia

#### Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság  
Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

#### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis

### A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: csont- és izomfájdalmak\*  
Nem ismert: arthralgia, myalgia (mely néhány esetben emelkedett plazma kreatinin-kináz-szinttel társult), izomgörcsök

### Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: vesefunkciók romlása, beleértve a veszélyeztetett betegeknél a veseelégtelenséget is (lásd 4.4 pont)

### A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság  
Nem gyakori: mellkasi fájdalom

### Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori: Hyperkalaemia\* gyakrabban fordult elő az irbezartánnal kezelt diabéteszes betegeknél, mint placebo mellett. A diabéteszes, hipertóniás, microalbuminuriás és normális vesefunkcióval rendelkező betegeknél a hyperkalaemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) előfordulási gyakorisága 29,4% volt a 300 mg irbezartánt szedő csoportban, és 22% a placebo-csoportban. A diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegeknél a hyperkalaemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) 46,3%-ban fordult elő az irbezartán-csoportban és 26,3%-ban a placebo-csoportban.

Gyakori: az irbezartánnal kezelt betegekben gyakori (1,7%) a plazma kreatinkináz értékének jelentős emelkedése. Ezen esetek közül egyik sem társult klinikai tünetekkel járó vázizom-eseményekkel.

A hipertóniás, előrehaladott stádiumú diabéteszes vesebetegséggel rendelkező és irbezartánnal kezelt betegek 1,7%-ánál csökkent hemoglobinszintet\* tapasztaltak, amely nem volt klinikailag jelentős.

### Gyermekek és serdülők

318 hipertóniás 6 és 16 év közötti gyermeket és serdülőkorút vizsgáltak egy randomizált klinikai vizsgálatban, és a következő mellékhatások fordultak elő a háromhetes kettős-vak fázis során: fejfájás (7,9%), hipotenzio (2,2%), szédülés (1,9%), köhögés (0,9%). A 26-hetes vizsgálat nyílt részében a leggyakoribb laboratóriumi eltérés a kreatinin 6,5%-os emelkedése, valamint az emelkedett CK-értékek voltak a gyógyszert szedő gyermekek 2%-ának esetében.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Nem tapasztaltak toxikus hatást olyan felnőttekben, akik maximum 900 mg napi adagot szedtek 8 héten át. A túlادagolás leggyakrabban várható tünetei hipotenzio és tachycardia; ugyanakkor

bradycardia is előfordulhat a túladagolás következtében. Aprovel túladagolás kezelésével kapcsolatos speciális információ nem áll rendelkezésre. A beteget szorosan monitorozni kell és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Az aktív szén hasznos lehet a túladagolás kezelésében. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin-II antagonisták önmagukban  
ATC kód C09C A04.

#### Hatásmechanizmus

Az irbezartán hatékony, per os aktív, szelektív angiotenzin-II receptor (AT<sub>1</sub> típus) antagonistája. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT<sub>1</sub> receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT<sub>1</sub>) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldosteron-koncentrációja. A szérumban a káliumszintet az irbezartán egyedül, az ajánlott adagokban nem befolyásolja. Az irbezartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimet, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

#### Klinikai hatásosság

##### *Hipertónia*

Az irbezartán a szívfrekvencia minimális változása mellett csökkenti a vérnyomást. A vérnyomás csökkenése dóziszfüggő napi egyszeri adagolás mellett, egy platószint kialakulására irányuló tendenciával 300 mg adagok felett. Napi 150 - 300 mg adagok a vérnyomást álló - és ülő helyzetben tartósan (azaz a bevétel után 24 órán át), átlagosan 8-13/5-8 Hgmm-rel (szisztolés/diasztolés) nagyobb mértékben csökkentik, mint a placebo.

A vérnyomás maximális csökkenése a beadást követő 3 - 6 órában alakul ki, és a vérnyomáscsökkentő hatás legalább 24 órán át fennmarad. A 24. órában a vérnyomáscsökkenés az ajánlott adagok melletti diasztolés és szisztolés csúcshatás 60 - 70%-ának felel meg. A napi egyszeri 150 mg-os irbezartán legkisebb és 24 órás átlagos hatása hasonló az ugyanakkora összdózis napi két adagban történő bevétele esetén megfigyelt hatáshoz.

Az Aprovel vérnyomáscsökkentő hatása 1 - 2 héten belül jelentkezik, a maximális hatás pedig a kezelés kezdete után 4 - 6 héttel alakul ki. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszútávú kezelés során is megmarad. A kezelés megszakítása után a vérnyomás fokozatosan visszatér az alapértékre. Rebound hipertóniát nem figyeltek meg.

Az irbezartán és a tiazid típusú diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatása additív. Azon betegek esetében, akiknek a vérnyomása irbezartánnal egyedül megfelelően nem szabályozható, hidroklorotiazid alacsony adagjának (12,5 mg) az irbezartán napi adagjához történő hozzáadása további 7-10/3-6 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést eredményez a placebohoz képest.

Az Aprovel hatékonyságát sem a beteg életkora, sem a neme nem befolyásolja. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a feketebőrű hipertóniás betegek kifejezetten kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha irbezartánt alacsony dózissal hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) adnak együtt, a vérnyomáscsökkentő válasz megközelíti a fehérbőrű betegek esetén kapottat.

Nincsen klinikailag számottevő hatása a szérumban a húgysavszintre és a húgysav szekrécióra.

### *Gyermekek és serdülők*

318 hipertóniás vagy veszélyeztetett (diabéteszes, hipertónia a családi anamnézisben) 6 és 16 év közötti gyermek és serdülőkorú betegen 3 hetes periódusban vizsgálták 0,5 mg/kg (alacsony), 1,5 mg/kg (közepes) és 4,5 mg/kg (magas) céldózisokra titrált irbezatrán vérnyomáscsökkentő hatását. A harmadik hét végére a kezdeti értékhez viszonyított átlagos vérnyomás csökkenés az elsődleges hatékonysági változóban, az ülő helyzetben mért legalacsonyabb szisztolés vérnyomásértékében (SeSBP) 11,7 Hgmm (alacsony dózis esetén), 9,3 Hgmm (közepes dózis esetén), és 13,2 Hgmm (magas dózis) volt. Ezek között a dózisok között nem volt szignifikáns eltérés tapasztalható. Az ülő helyzetben mért diasztolés vérnyomás (SeDBP) változás korrigált átlagos legalacsonyabb értékei a következők voltak: 3,8 Hgmm (alacsony dózis esetén), 3,2 Hgmm (közepes dózis esetén), 5,6 Hgmm (magas dózis esetén). Az ezt követő két héten keresztül miután a betegek újra randomizálásra kerültek és vagy hatóanyagra vagy placeboóra lettek beállítva, a placebo kapó betegek SeSBP és SeDBP értékei sorrendben 2,4 és 2,0 Hgmm-es emelkedést mutattak, összehasonlítva a minden irbezartán dózist kapók esetén észlelt ugyanazt paraméterek +0,1 és -0,3 Hgmm-es változásával (lásd a 4.2 pontot).

### *Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes vesekárosodás*

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezartán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettősvak, kontrolllos, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol az irbezartánt amlodipinnel és placeboval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes,  $\geq 900$  mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérumban kreatininnal rendelkező betegen végzett vizsgálatban az Aprovel hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az ösztörtalításra. A betegeket 75 mg-tól a 300 mg-os fenntartó Aprovel dózsig titrálták, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebo a tolerálhatóságnak megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a  $\leq 135/85$  Hgmm célvérnyomás elérése érdekében, vagy  $> 160$  Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A placebo csoportban a betegek 60%-a, az irbezartán csoportban 76%-a, az amlodipin csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezartán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérumban kreatinin megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az ösztörtalítás vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezartán csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebo csoport 39%-ával, ill. az amlodipin csoport 41%-ával [20% relatív kockázatcsökkenés a placebohoz ( $p = 0,024$ ) és 23% relatív kockázatcsökkenés az amlodipinhez ( $p = 0,006$ ) képest]. Mikor az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az ösztörtalítást illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikáns kisebb volt a szérumban kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

A kezelés hatékonyságának értékelése során a nem, a faj, az életkor, a diabétesz fennállásának időtartama, a kiindulási vérnyomás, a szérumban kreatinin és az albumin ürülési ráta szerinti alcsoportok eredményeit elemezték. A nők és fekete bőrű betegek alcsoportjában, amelyek a vizsgálati betegpopuláció 32%-át ill. 26%-át képviselték, a renális hatékonyság nem volt bizonyított, bár a konfidencia intervallum azt nem zárta ki. A fatális és nem fatális cardiovascularis eseményeket, mint másodlagos végpontokat illetően a teljes populációt figyelembe véve nem volt különbség a három csoport között, bár a nem fatális MI incidenciája a nők körében növekedett, és a nem fatális MI incidenciája a férfiak körében csökkent az irbezartán csoportban a placebohoz viszonyítva. A nem fatális MI és stroke incidenciájának növekedése volt észlelhető nőkben az irbezartán csoportban, az amlodipin csoporthoz viszonyítva, míg a szívelégtelenség miatti hospitalizáció a teljes populáció vonatkozásában csökkent. Mindazonáltal nincs megfelelő magyarázat a nők körében észlelt eredményt illetően.

Az "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients With type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" vizsgálat kimutatta, hogy 300 mg irbezartán késlelteti a manifeszt proteinuria progresszóját microalbuminurás betegekben. Az IRMA 2 placebo-kontrollos, kettősvak, morbiditási végpontot vizsgáló tanulmány volt, melyet 590, 2-es típusú diabéteszes, microalbuminuriás (30-300 mg/nap), normál vesefunkciójú (szérum kreatininszint  $\leq 1,5$  mg/dl férfiban és  $< 1,1$  mg/dl nőkben) beteg részvételével végeztek. A vizsgálat az Aprovel hosszú távú (2 év) hatását vizsgálta a klinikai (manifeszt) proteinuria kialakulására (vizelet albumin exkréciós ráta (UAER)  $> 300$  mg/nap és az UAER alapértékhez viszonyított legalább 30%-os növekedése). Az előre meghatározott célvérnyomás  $\leq 135/85$  Hgmm volt. A betegek, amennyiben szükséges volt, más vérnyomáscsökkentőt is kaptak (kivéve ACE-gátlót, angiotenzin-II receptor blokkolót és dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót) a célvérnyomás elérése érdekében. Míg az összes csoportban hasonló vérnyomásérték volt elérhető, a 300 mg irbezartán csoportban kevesebb beteg érte el a manifeszt proteinuria végpontot (5,2%), mint a placebót (14,9%), ill. a 150 mg irbezartánt szedő csoportban (9,7%). Ez 70%-os relatív kockázatsökkenést (RRR) jelentett a magasabb irbezartán adag javára a placebohoz képest ( $p = 0,0004$ ). A kezelés első három hónapjában ezt nem kísérte a glomerulus filtrációs ráta javulása. A klinikai proteinuria progressziójának lassulása viszont már az első három hónap során jelentkezett, és a teljes 2 éves periódus alatt folytatódott. A normoalbuminuriás állapot helyreállása ( $< 30$  mg/nap) nagyobb arányban fordult elő a 300 mg irbezartánnal kezelt csoportban (34%), mint a placebo csoportban (21%).

*A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokkádja*

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhető képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotónia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotónia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Per os adagolás után az irbezartán jól felszívódik: abszolút biohasznosulása a vizsgálatok szerint kb. 60 - 80%. Egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolja az irbezartán biohasznosulását.

### Eloszlás

Plazmafehérjéhez kötődése kb. 96%-os, a vér alakos elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Eloszlási térfogata 53 - 93 liter.

### Biotranszformáció

<sup>14</sup>C izotóppal jelzett irbezartán orális vagy intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80 - 85%-a tulajdonítható változatlan irbezartánnak. Irbezartánt a máj metabolizálja glukuronid konjugáció és oxidáció révén. A fő keringő metabolit az irbezartán glukuronid (kb. 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 enzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

### Linearitás/nem-linearitás

Az irbezartán a 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris dóziszfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg (a maximális javasolt adag kétszerese) feletti adag orális bevétele után; aminek mechanizmusa nem ismert. A plazmakoncentráció csúcértékét orális beadás után 1,5 - 2 órával éri el. A teljes test- és vese clearance értéke 157 - 176 ml/perc, ill. 3 - 3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11 - 15 óra. Dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán limitált kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban kissé magasabb irbezartán plazmakoncentrációkat mértek hipertóniás nöbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Dózismódosításra a nöbetegekben nem volt szükség. Irbezartán AUC és C<sub>max</sub> értékei magasabbak voltak idősekben (≥ 65 év), mint fiatal egyénekben (18 - 40 év). Azonban a terminális felezési idő jelentősen nem változott. Dózismódosításra idősek esetében nem volt szükség.

### Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai részben az epével, részben a vesén át választódnak ki. <sup>14</sup>C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolása után a radioaktivitás kb. 20%-a nyerhető vissza a vizeletből és a többi a székletből. A dózis kevesebb mint 2%-a ürül a vizeletben változatlan irbezartán formájában.

### Gyermekek és serdülők

Az irbezartán farmakokinetikáját 23 hipertóniás gyereken vizsgálták napi egyszeri és többszöri adag (2 mg/kg) beadása után naponta maximum 150 mg-ot adva, 4 héten keresztül. A 23 gyermek közül 21 gyermeknél lehetett a farmakokinetikát a felnőttekével összehasonlítani (12 gyermek 12 év feletti, 9 gyermek 6 és 12 év közötti). Az eredmények azt mutatták, hogy a C<sub>max</sub>, AUC és clearance-értékek összevethetők azokkal a felnőtt betegekben megfigyelt adatokkal, akik naponta 150 mg irbezartánt kaptak. Az irbezartán korlátozott akkumulációját (18%) figyelték meg a plazmában a napi egyszeri dózis ismételt beadása esetén.

### Vesekárosodás

Vesekárosodott vagy hemodialízis kezelésben részesülő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

### Májkárosodás

Enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan.

Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A klinikai adagoknak a szervezetre vagy egyes célszervekre gyakorolt toxikus hatását nem mutatták ki. Nem-klinikai biztonságossági vizsgálatokban irbezartán nagy adagjai ( $\geq 250$  mg/ttkg/nap patkányokban és  $\geq 100$  mg/ttkg/nap makákókban) a vörösvértest paraméterek (eritrociták, hemoglobin, hematokrit) csökkenését okozták. Nagyon magas adagokban ( $\geq 500$  mg/ttkg/nap) az irbezartán patkányokban és makákókban a vese degeneratív elváltozásait idézte elő (interstitialis nephritis, tubularis distensio, bazofil tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket a gyógyszer vérnyomáscsökkentő hatása következtében lecsökkent veseperfúziónak tulajdonítanak. Ezen felül az irbezartán a juxtaglomeruláris sejtek hiperplasiáját/hypertrophiáját okozta (patkányokban  $\geq 90$  mg/ttkg/nap, makákókban  $\geq 10$  mg/ttkg/nap adagban). Mindezeket a változásokat az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonították. Az irbezartán emberekben alkalmazott terápiás adagjai szempontjából úgy tűnik, a vese juxtaglomeruláris sejtek hiperplasiájának/hypertrophiájának nincs jelentősége.

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt még akkor sem, ha olyan szájon át alkalmazott irbezartán dózist kaptak, ami már szülői toxicitást okozott (50-650 mg/kg/nap), halálozást is beleértve a legmagasabb dózis esetén. A kezelés nem volt jelentős hatással a sárgatestek, beágyazódások vagy az élő magzatok számára. Az irbezartán nem volt hatással az utódok túlélésére, fejlődésére vagy szaporodására. Az állatokon végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány és nyúl magzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Állatokban végzett vizsgálatok során az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence cavitatio, uretertágulat vagy subcutan oedema), amelyek a születés után megszűntek. Nyulak esetében szignifikáns toxicitást, egyebek között mortalitást okozó dózisok mellett abortust és korai felszívódást tapasztaltak. Teratogén hatást sem patkányban, sem nyúlban nem figyeltek meg.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mikrokristályos cellulóz  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Laktóz-monohidrát  
Magnézium-sztearát,  
Hidrofil kolloid szilícium-dioxid  
Lebontott kukoricakeményítő  
Poloxamer 188

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

14 db tableta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
28 db tableta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
56 db tableta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
98 db tableta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
56 x 1 tableta faltkartonban, adagonként perforált, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. augusztus 27.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. augusztus 27.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu/> található.



## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 75 mg filmtabletta.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg irbezartán filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 25,50 mg laktóz-monohidrát filmtablettánként

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, ill. csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2871 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletták.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Aprovel esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

Javallott továbbá hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes felnőtt betegek vesebetegségének kezelésére, a vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés részeként (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A szokásos javasolt kezdő és fenntartó adag naponta egyszer 150 mg, táplálékkal vagy anélkül. Aprovel 150 mg napi egyszeri adagja a vérnyomást 24 órán át jobban szabályozza, mint a 75 mg-os adag. Azonban megfontolandó a terápia 75 mg-mal való kezdése, különösen hemodializált betegek és 75 évnél idősebb személyek esetében.

Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomása napi egyszeri 150 mg-mal nem állítható be, az Aprovel adagja 300 mg-ra emelhető, vagy más vérnyomáscsökkentővel kombinálható (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont). Különösen a diuretikumokkal való kombináció, pl. hidroklorotiazid additív hatását igazolták Aprovel esetében (lásd 4.5 pont).

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegek esetén a kezdő adag napi egyszeri 150 mg irbezartán, amely napi egyszeri 300 mg-ig emelhető. Ez a vesekárosodás kezelésének preferált fenntartó dózisa.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegeknél az Aprovel vesére gyakorolt kedvező hatásainak igazolása olyan vizsgálatokon alapszik, amelyekben az irbezartánt a célvérnyomás elérése érdekében szükség szerint, más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták (lásd (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

#### Speciális populációk

##### *Vesekárosodás*

Dózismódosításra nincs szükség károsodott vesefunkciójú betegek esetében. Alacsonyabb kezdő adag (75 mg) alkalmazása megfontolandó hemodialízis alatt lévő betegeknél (lásd 4.4. pont).

#### *Májkárosodás*

Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban dózismódosításra nincs szükség. Súlyos májkárosodással kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat.

#### *Idősek*

Bár a terápia 75 mg-mal való kezdése megfontolandó a 75 évnél idősebb betegek esetében, dózismódosításra általában nincs szükség az időseknél.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Aprovel biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Az Aprovel egyidejű alkalmazása aliszikiren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Intravasculáris volumendepléció: szimptomás hipotenzio főleg az első adag után fordulhat elő olyan betegeknél, akik intenzív diuretikus terápia, sómegvonás, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátriumdepletáltak. Ezeket az állapotokat az Aprovel-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

Renovasculáris hypertonia: fokozott a súlyos hipotenzio és veseelégtelenség veszélye, ha kétoldali arteria renalis stenosisban vagy szoliter vese arteriájának stenosisában szenvedő betegeket a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerekkel kezelnek.

Bár ezt Aprovel-lel kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással angiotenzin-II receptor antagonisták esetében számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha az Aprovel-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérumban kálium- és kreatininszintjének időszakos ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átültetett betegek Aprovel-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes és vesekárosodásban szenvedő betegek: egy előrehaladott vesebetegségben szenvedők körében végzett tanulmány keretében készült analízisben az irbeartán renalis és cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatása nem volt azonos minden alcsoportban. Az eredmények különösen a nők és a nem fehér bőrszínű betegek esetében tűntek kevésbé kedvezőnek (lásd 5.1 pont).

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádjá: bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hipotónia, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Hyperkalaemia: a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló más gyógyszerekhez hasonlóan az Aprovel-kezelés hatására is előfordulhat hyperkalaemia, főleg vesekárosodásban, diabéteszes vesekárosodás esetén fennálló proteinuria során, és/vagy szívelégtelenségben. Javasolt a szérumban káliumszint szoros monitorozása a veszélyeztetett betegekben (lásd 4.5 pont).

Lítium: az Aprovel együttdadása lítiummal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Aorta és mitrális billentyű stenosisa, obstruktív hypertrophias cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban, illetve obstruktív hypertrophias cardiomyopathiában szenvedő betegek kezelése esetében.

Primer aldosteronismus: primer aldosteronismusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása révén ható vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre. Ezért Aprovel alkalmazása nem javasolt.

Általánosságok: olyan betegekben, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesekárosodás, beleértve az arteria renalis stenosis), az ezen rendszert befolyásoló angiotenzin konvertáló enzimgátlókkal, illetve angiotenzin-II receptor antagonistákkal való kezelést akut hipotenzió, azotemia, oliguria, vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Mint ahogy az angiotenzin konvertáló enzimgátlóknál is észlelték, az irbezartán és más angiotenzin antagonisták a vérnyomáscsökkentés tekintetében kevésbé hatékonyak a fekete bőrszínű betegekben, mint a nem feketék esetében, esetleg a fekete bőrszínű hipertóniás populációban nagyobb számban előforduló alacsony reninstátusz miatt (lásd 5.1 pont).

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más, antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Gyermekek és serdülők: az irbezartánt 6 és 16 év közötti gyermekpopulációban vizsgálták, de a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem elegendőek a gyermekeken való alkalmazás kiterjesztésére addig, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre (lásd a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokat).

Laktóz: Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Diuretikumok és más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek fokozhatják az irbezartán hipotenzív hatását; mindazonáltal Aprovel-t biztonsággal alkalmaztak más

vérnyomáscsökkentőkkel, mint pl. béta-blokkolókkal, tartós hatású kalciumcsatorna-blokkolókkal és tiazid diuretikumokkal való kombinációkban. Az Aprovel-terápia megkezdésekor a diuretikumok nagy adagjával végzett előzetes kezelés volumendepléciót okozhat és hipotenzió veszélyét idézheti elő (lásd 4.4 pont).

Aliszkiren tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók: a klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Káliumpótlók és káliummegtakarító diuretikumok: a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló más gyógyszerekkel nyert tapasztalat alapján a káliummegtakarító diuretikumok, a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban a káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin) együttes alkalmazása a szérumban a káliumszint emelkedését idézheti elő, ezért együttadásuk nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Lítium: a lítium és az ACE-gátlók együttes alkalmazásakor a szérumban a lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig nagyon ritkán hasonló hatást írtak le irbezartánnal. Ezért ez a kombináció nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Amennyiben mégis szükséges a kombináció alkalmazása, akkor a szérumban a lítiumszint gondos monitorozása ajánlott.

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II receptor antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav (> 3 g/nap), és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának veszélye fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban a káliumszint emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek előzetesen vesefunkciójuk csökkent volt. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen idős betegeknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdését követően, valamint azt követően szabályos időközönként.

Egyéb kölcsönhatások irbezartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezartán és a warfarin - a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer - együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását - ilyen a rifampicin - nem vizsgálták az irbezartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezartán együttes adagolása nem befolyásolta.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal

történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonistá kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor antagonistá expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt. Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

### Szoptatás

Mivel az Aprovel szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, az Aprovel alkalmazása nem javasolt, és ajánlatos azokat az alternatív kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinámiás / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

### Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységre olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A farmakodinamikai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az irbezartán befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a magas vérnyomás kezelése folyamán esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Magas vérnyomásban szenvedő betegek körében végzett placebo-kontrollos vizsgálatokban a mellékhatások előfordulása nem különbözött az irbezartán- (56,2%) és a placebo- (56,5%) csoport között. A kezelés bármely klinikai vagy laboratóriumi mellékhatás miatti megszakítása kevésbé volt gyakori az irbezartánnal (3,3%), mint a placebóval kezelt betegek esetében (4,5%). A mellékhatások gyakorisága nem volt összefüggésben az adaggal (a javasolt dózistartományban), a nemmel, az életkorral, a rasszal vagy a kezelés időtartamával.

A mikroalbuminuriás, normális vesefunkcióval rendelkező diabéteszes hipertóniás betegeknél orthostatikus szédülést és orthostatikus hipotenziót jelentettek a betegek 0,5%-ánál (nem gyakori), de a placebót meghaladó mértékben.

Az alábbi táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja be, amelyekről az irbezartánnal kezelt, 1965 magas vérnyomással rendelkező beteget magába foglaló placebo-kontrollos vizsgálatokban számoltak be. A csillaggal (\*) jelzett kifejezések azokra a mellékhatásokra vonatkoznak, amelyeket diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegek több mint 2%-ánál, és a placebóét meghaladó gyakorisággal jelentettek.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakoriságainak megadása a következő konvenciót követi: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A további, forgalomba kerülés után szerzett tapasztalatok során jelentett mellékhatások szintén felsorolásra kerültek. Ezek a mellékhatások spontán jelentésekből származnak.

#### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: thrombocytopenia

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: túlérzékenységi reakciók, mint például angioödéma, bőrkivetések, urticaria  
anafilaxiás reakció, anafilaxiás sokk

#### Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés, orthostaticus szédülés\*  
Nem ismert: vertigo, fejfájás

#### A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

#### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

#### Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia\*  
Nem gyakori: kipirulás

#### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás  
Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés  
Nem ismert: dysgeusia

#### Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság  
Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

#### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis

#### A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: csont- és izomfájdalmak\*

Nem ismert: arthralgia, myalgia (mely néhány esetben emelkedett plazma kreatinin-kináz-szinttel társult), izomgörcsök

#### Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: vesefunkciók romlása, beleértve a veszélyeztetett betegeknél a veseelégtelenséget is (lásd 4.4 pont)

#### A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

#### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság

Nem gyakori: mellkasi fájdalom

#### Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori: Hyperkalaemia\* gyakrabban fordult elő az irbeartánnal kezelt diabéteszes betegeknél, mint placebo mellett. A diabéteszes, hipertóniás, microalbuminuriás és normális vesefunkcióval rendelkező betegeknél a hyperkalaemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) előfordulási gyakorisága 29,4% volt a 300 mg irbeartánt szedő csoportban, és 22% a placebo-csoportban. A diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegeknél a hyperkalaemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) 46,3%-ban fordult elő az irbeartán-csoportban és 26,3%-ban a placebo-csoportban.

Gyakori: az irbeartánnal kezelt betegeknél gyakori (1,7%) a plazma kreatininkináz értékének jelentős emelkedése. Ezen esetek közül egyik sem társult klinikai tünetekkel járó vázizom-eseményekkel.

A hipertóniás, előrehaladott stádiumú diabéteszes vesebetegséggel rendelkező és irbeartánnal kezelt betegek 1,7%-ánál csökkent hemoglobinszintet\* tapasztaltak, amely nem volt klinikailag jelentős.

#### Gyermekek és serdülők

318 hipertóniás 6 és 16 év közötti gyermeket és serdülőkorút vizsgáltak egy randomizált klinikai vizsgálatban, és a következő mellékhatások fordultak elő a háromhetes kettős-vak fázis során: fejfájás (7,9%), hipotenzio (2,2%), szédülés (1,9%), köhögés (0,9%). A 26-hetes vizsgálat nyílt részében a leggyakoribb laboratóriumi eltérés a kreatinin 6,5%-os emelkedése, valamint az emelkedett CK-értékek voltak a gyógyszert szedő gyermekek 2%-ának esetében.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

Nem tapasztaltak toxikus hatást olyan felnőttekben, akik maximum 900 mg napi adagot szedtek 8 héten át. A túlادagolás leggyakrabban várható tünetei hipotenzio és tachycardia; ugyanakkor bradycardia is előfordulhat a túlادagolás következtében. Aprovel túlادagolás kezelésével kapcsolatos

speciális információ nem áll rendelkezésre. A beteget szorosan monitorozni kell és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Az aktív szén hasznos lehet a túladagolás kezelésében. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin-II antagonisták önmagukban  
ATC kód: C09C A04.

#### Hatásmechanizmus

Az irbezartán hatékony, per os aktív, szelektív angiotenzin-II receptor (AT<sub>1</sub> típus) antagonistája. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT<sub>1</sub> receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT<sub>1</sub>) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldosteron-koncentrációja. A szérum káliumszintet az irbezartán egyedül, az ajánlott adagokban nem befolyásolja. Az irbezartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimet, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

#### Klinikai hatásosság

##### *Hipertónia*

Az irbezartán a szívfrekvencia minimális változása mellett csökkenti a vérnyomást. A vérnyomás csökkenése dóziszfüggő napi egyszeri adagolás mellett, egy platószint kialakulására irányuló tendenciával 300 mg adagok felett. Napi 150 - 300 mg adagok a vérnyomást álló - és ülő helyzetben tartósan (azaz a bevétel után 24 órán át), átlagosan 8-13/5-8 Hgmm-rel (szisztolés/diasztolés) nagyobb mértékben csökkentik, mint a placebo.

A vérnyomás maximális csökkenése a beadást követő 3 - 6 órában alakul ki, és a vérnyomáscsökkentő hatás legalább 24 órán át fennmarad. A 24. órában a vérnyomáscsökkenés az ajánlott adagok melletti diasztolés és szisztolés csúcshatás 60 - 70%-ának felelt meg. A napi egyszeri 150 mg-os irbezartán legkisebb és 24 órás átlagos hatása hasonló az ugyanakkora összdózis napi két adagban történő bevétele esetén megfigyelt hatáshoz.

Az Aprovel vérnyomáscsökkentő hatása 1 - 2 héten belül jelentkezik, a maximális hatás pedig a kezelés kezdete után 4 - 6 héttel alakul ki. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszútávú kezelés során is megmarad. A kezelés megszakítása után a vérnyomás fokozatosan visszatér az alapértékre. Rebound hipertóniát nem figyeltek meg.

Az irbezartán és a tiazid típusú diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatása additív. Azon betegek esetében, akiknek a vérnyomása irbezartánnal egyedül megfelelően nem szabályozható, hidroklorotiazid alacsony adagjának (12,5 mg) az irbezartán napi adagjához történő hozzáadása további 7-10/3-6 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést eredményez a placebohoz képest.

Az Aprovel hatékonyságát sem a beteg életkora, sem a neme nem befolyásolja. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a feketebőrű hipertóniás betegek kifejezetten kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha irbezartánt alacsony dózissal hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) adnak együtt, a vérnyomáscsökkentő válasz megközelíti a fehérbőrű betegek esetén kapottat.



Nincsen klinikailag számottevő hatása a szérumban a húgysavszintre és a húgysav szekrécióra.

### *Gyermekek és serdülők*

318 hipertóniás vagy veszélyeztetett (diabéteszes, hipertónia a családi anamnézisben) 6 és 16 év közötti gyermek és serdülőkorú betegen 3 hetes periódusban vizsgálták 0,5 mg/kg (alacsony), 1,5 mg/kg (közepes) és 4,5 mg/kg (magas) céldózisokra titrált irbezatrán vérnyomáscsökkentő hatását. A harmadik hét végére a kezdeti értékhez viszonyított átlagos vérnyomáscsökkenés az elsődleges hatékonysági változóban, az ülő helyzetben mért legalacsonyabb szisztolés vérnyomásértékében (SeSBP) 11,7 Hgmm (alacsony dózis esetén), 9,3 Hgmm (közepes dózis esetén), és 13,2 Hgmm (magas dózis) volt. Ezek között a dózisok között nem volt szignifikáns eltérés tapasztalható. Az ülő helyzetben mért diasztolés vérnyomás (SeDBP) változás korrigált átlagos legalacsonyabb értékei a következők voltak: 3,8 Hgmm (alacsony dózis esetén), 3,2 Hgmm (közepes dózis esetén), 5,6 Hgmm (magas dózis esetén). Az ezt követő két héten keresztül, miután a betegek újra randomizálásra kerültek és vagy hatóanyagra vagy placebo lették beállítva, a placebo kapó betegek SeSBP és SeDBP értékei sorrendben 2,4 és 2,0 Hgmm-es emelkedést mutattak, összehasonlítva a minden irbezatrán dózist kapók esetén észlelt ugyanazzen paraméterek +0,1 és -0,3 Hgmm-es változásával (lásd a 4.2 pontot).

### *Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes veseelégtelenség*

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezatrán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettős, kontrollált, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol az irbezatrán amlodipinnel és placeboval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes,  $\geq 900$  mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérumban kreatininnal rendelkező betegen végzett vizsgálatban az Aprovel hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az összességű mortalitásra. A betegeket 75 mg-tól a 300 mg-os fenntartó Aprovel dóziséig titrálták, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebo a tolerálhatóságnak megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a  $\leq 135/85$  Hgmm célvérnyomás elérése érdekében, vagy  $> 160$  Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A placebo csoportban a betegek 60%-a, az irbezatrán csoportban 76%-a, az amlodipin csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezatrán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérumban kreatinin megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az összességű mortalitás vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezatrán csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebo csoport 39%-ával, ill. az amlodipin csoport 41%-ával [20% relatív kockázatcsökkenés a placebohoz ( $p = 0,024$ ) és 23% relatív kockázatcsökkenés az amlodipinhez ( $p = 0,006$ ) képest]. Mivel az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az összességű mortalitást illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikánsan kisebb volt a szérumban kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

A kezelés hatékonyságának értékelése során a nem, a faj, az életkor, a diabétesz fennállásának időtartama, a kiindulási vérnyomás, a szérumban kreatinin és az albumin ürülési ráta szerinti alcsoportok eredményeit elemezték. A nők és fekete bőrű betegek alcsoportjában, amelyek a vizsgálati betegpopuláció 32%-át ill. 26%-át képviselték, a renális hatékonyság nem volt bizonyított, bár a konfidencia intervallum azt nem zárta ki. A fatális és nem fatális cardiovascularis eseményeket, mint másodlagos végpontokat illetően a teljes populációt figyelembe véve nem volt különbség a három csoport között, bár a nem fatális MI incidenciája a nők körében növekedett, és a nem fatális MI incidenciája a férfiak körében csökkent az irbezatrán csoportban a placebohoz viszonyítva. A nem fatális MI és stroke incidenciájának növekedése volt észlelhető nőkben az irbezatrán csoportban, az amlodipin csoporthoz viszonyítva, míg a szívelégtelenség miatti hospitalizáció a teljes populáció vonatkozásában csökkent. Mindazonáltal nincs megfelelő magyarázat a nők körében észlelt eredményt illetően.

Az "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients With type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" vizsgálat kimutatta, hogy 300 mg irbezatrán késlelteti a manifest proteinuria progresszióját microalbuminuriás betegeknél. Az IRMA 2 placebo-kontrollált, kettős, morbiditási végpontot

vizsgáló tanulmány volt, melyet 590, 2-es típusú diabéteszes, microalbuminuriás (30-300 mg/nap), normál vesefunkciójú (szérum kreatininszint  $\leq 1,5$  mg/dl férfiban és  $< 1,1$  mg/dl nőkben) beteg részvételével végeztek. A vizsgálat az Aprovel hosszú távú (2 év) hatását vizsgálta a klinikai (manifeszt) proteinuria kialakulására (vizelet albumin exkréciós ráta (UAER)  $> 300$  mg/nap és az UAER alapértékhez viszonyított legalább 30%-os növekedése). Az előre meghatározott célvérnyomás  $\leq 135/85$  Hgmm volt. A betegek, amennyiben szükséges volt, más vérnyomáscsökkentőt is kaptak (kivéve ACE-gátlót, angiotenzin-II receptor blokkolót és dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót) a célvérnyomás elérése érdekében. Míg az összes csoportban hasonló vérnyomásérték volt elérhető, a 300 mg irbezartán csoportban kevesebb beteg érte el a manifeszt proteinuria végpontot (5,2%), mint a placebót (14,9%), ill. a 150 mg irbezartánt szedő csoportban (9,7%). Ez 70%-os relatív kockázatsökkenést (RRR) jelentett a magasabb irbezartán adag javára a placebohoz képest ( $p = 0,0004$ ). A kezelés első három hónapjában ezt nem kísérte a glomerulus filtrációs ráta javulása. A klinikai proteinuria progressziójának lassulása viszont már az első három hónap során jelentkezett, és a teljes 2 éves periódus alatt folytatódott. A normoalbuminuriás állapot helyreállása ( $< 30$  mg/nap) nagyobb arányban fordult elő a 300 mg irbezartánnal kezelt csoportban (34%), mint a placebo csoportban (21%).

*A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádja*

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelthez képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotónia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotónia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Per os adagolás után az irbezartán jól felszívódik: abszolút biohasznosulása a vizsgálatok szerint kb. 60 - 80%. Egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolja az irbezartán biohasznosulását.

### Eloszlás

Plazmafehérjéhez kötődése kb. 96%-os, a vér alakos elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Eloszlási térfogata 53 - 93 liter.

## Biotranszformáció

<sup>14</sup>C izotóppal jelzett irbezartán orális vagy intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80 - 85%-a tulajdonítható változatlan irbezartánnak. Irbezartánt a máj metabolizálja glukuronid konjugáció és oxidáció révén. A fő keringő metabolit az irbezartán glukuronid (kb. 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 enzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

## Linearitás/nem-linearitás

Az irbezartán a 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris dóziszfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg (a maximális javasolt adag kétszerese) feletti adag orális bevétele után; aminek mechanizmusa nem ismert. A plazmakoncentráció csúcsertékét orális beadás után 1,5 - 2 órával éri el. A teljes test- és vese clearance értéke 157 - 176 ml/perc, ill. 3 - 3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11 - 15 óra. Dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán limitált kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban kissé magasabb irbezartán plazmakoncentrációkat mértek hipertóniás nöbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Dózismódosításra a nöbetegekben nem volt szükség. Irbezartán AUC és C<sub>max</sub> értékei magasabbak voltak idősekben (≥ 65 év), mint fiatal egyénekben (18 - 40 év). Azonban a terminális felezési idő jelentősen nem változott. Dózismódosításra idősek esetében nem volt szükség.

## Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai részben az epével, részben a vesén át választódnak ki. <sup>14</sup>C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolása után a radioaktivitás kb. 20%-a nyerhető vissza a vizeletből és a többi a székletből. A dózis kevesebb mint 2%-a ürül a vizeletben változatlan irbezartán formájában.

## Gyermekek és serdülők

Az irbezartán farmakokinetikáját 23 hipertóniás gyereken vizsgálták napi egyszeri és többszöri adag (2 mg/kg) beadása után, naponta maximum 150 mg-ot adva, 4 héten keresztül. A 23 gyermek közül 21 gyermeknél lehetett a farmakokinetikát a felnőttekével összehasonlítani (12 gyermek 12 év feletti, 9 gyermek 6 és 12 év közötti). Az eredmények azt mutatták, hogy a C<sub>max</sub>, AUC és clearance-értékek összevethetők azokkal a felnőtt betegekben megfigyelt adatokkal, akik naponta 150 mg irbezartánt kaptak. Az irbezartán korlátozott akkumulációját (18%) figyelték meg a plazmában a napi egyszeri dózis ismételt beadása esetén.

## Vesekárosodás

Vesekárosodott vagy hemodialízis kezelésben részesülő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

## Májkárosodás

Enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan.

Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A klinikai adagoknak a szervezetre vagy egyes célszervekre gyakorolt toxikus hatását nem mutatták ki. Nem-klinikai biztonságossági vizsgálatokban irbezartán nagy adagjai (≥ 250 mg/ttkg/nap patkányokban és ≥ 100 mg/ttkg/nap makákókban) a vörösvértest paraméterek (eritrociták,

hemoglobin, hematokrit) csökkenését okozták. Nagyon magas adagokban ( $\geq 500$  mg/ttkg/nap) az irbezartán patkányokban és makákókban a vese degeneratív elváltozásait idézte elő (interstitialis nephritis, tubularis distensio, bazofil tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket a gyógyszer vérnyomáscsökkentő hatása következtében lecsökkent veseperfúzió tulajdonítanak. Ezen felül az irbezartán a juxtaglomeruláris sejtek hyperplasiáját/hypertrophiáját okozta (patkányokban  $\geq 90$  mg/ttkg/nap, makákókban  $\geq 10$  mg/ttkg/nap adagban). Mindezeket a változásokat az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonították. Az irbezartán emberekben alkalmazott terápiás adagjai szempontjából úgy tűnik, a vese juxtaglomeruláris sejtek hyperplasiájának/hypertrophiájának nincs jelentősége.

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt még akkor sem, ha olyan, szájon át alkalmazott irbezartán dózist kaptak, ami már szülői toxicitást okozott (50-650 mg/kg/nap), halálózást is beleértve a legmagasabb dózis esetén. A kezelés nem volt jelentős hatással a sárgatestek, beágyazódások vagy az élő magzatok számára. Az irbezartán nem volt hatással az utódok túlélésére, fejlődésére vagy szaporodására. Az állatokon végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány és nyúl magzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Állatokban végzett vizsgálatok során az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence cavitatio, uretertágulat vagy subcutan oedema), amelyek a születés után megszűntek. Nyulak esetében szignifikáns toxicitást, egyebek között mortalitást okozó dózisok mellett abortust és korai felszívódást tapasztaltak. Teratogén hatást sem patkányban, sem nyúlban nem figyeltek meg.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Tabletta mag:

Laktóz-monohidrát  
Mikrokristályos cellulóz  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Hipromellóz  
Szilícium-dioxid  
Magnézium-sztearát.

Filmbevonat:

Laktóz-monohidrát  
Hipromellóz  
Titán-dioxid (E171)  
Makrogol 3000  
Karnauba pálmaviasz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

14 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
28 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
30 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
56 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
84 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
90 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
98 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
56 x 1 filmtabletta faltkartonban, adagonként perforált, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. augusztus 27.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. augusztus 27.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu/> található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 150 mg filmtabletta.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg irbezartán filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 51,00 mg laktóz-monohidrát filmtablettánként

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, ill. csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2872 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletták.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Aprovel esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

Javallott továbbá hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes felnőtt betegek vesebetegségének kezelésére, a vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés részeként (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A szokásos javasolt kezdő és fenntartó adag naponta egyszer 150 mg, táplálékkal vagy anélkül. Aprovel 150 mg napi egyszeri adagja a vérnyomást 24 órán át jobban szabályozza, mint a 75 mg-os adag. Azonban megfontolandó a terápia 75 mg-mal való kezdése, különösen hemodializált betegek és 75 évnél idősebb személyek esetében.

Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomása napi egyszeri 150 mg-mal nem állítható be, az Aprovel adagja 300 mg-ra emelhető, vagy más vérnyomáscsökkentővel kombinálható (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont). Különösen a diuretikumokkal való kombináció, pl. hidroklorotiazid additív hatását igazolták Aprovel esetében (lásd 4.5 pont).

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegek esetén a kezdő adag napi egyszeri 150 mg irbezartán, amely napi egyszeri 300 mg-ig emelhető. Ez a vesekárosodás kezelésének preferált fenntartó dózisa.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegeknél az Aprovel vesére gyakorolt kedvező hatásainak igazolása olyan vizsgálatokon alapszik, amelyekben az irbezartánt a célvérnyomás elérése érdekében szükség szerint, más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták (lásd (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

#### Speciális populációk

##### *Vesekárosodás*

Dózismódosításra nincs szükség károsodott vesefunkciójú betegek esetében. Alacsonyabb kezdő adag (75 mg) alkalmazása megfontolandó hemodialízis alatt lévő betegeknél (lásd 4.4. pont).

#### *Májkárosodás*

Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban dózismódosításra nincs szükség. Súlyos májkárosodással kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat.

#### *Idősek*

Bár a terápia 75 mg-mal való kezdése megfontolandó a 75 évnél idősebb betegek esetében, dózismódosításra általában nincs szükség az időseknél.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Aprovel biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Az Aprovel egyidejű alkalmazása aliszkiren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Intravasculáris volumendepléció: szimptomás hipotenzio főleg az első adag után fordulhat elő olyan betegeknél, akik intenzív diuretikus terápia, sómegvonás, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátriumdepletáltak. Ezeket az állapotokat az Aprovel-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

Renovasculáris hypertonia: fokozott a súlyos hipotenzio és veseelégtelenség veszélye, ha kétoldali arteria renalis stenosisban vagy szoliter vese arteriájának stenosisában szenvedő betegeket a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerekkel kezelnek.

Bár ezt Aprovel-lel kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással angiotenzin-II receptor antagonisták esetében számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha az Aprovel-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérumban kálium- és kreatininszintjének időszakos ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átültetett betegek Aprovel-kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes és vesekárosodásban szenvedő betegek: egy előrehaladott vesebetegségben szenvedők körében végzett tanulmány keretében készült analízisben az irbeartán renalis és cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatása nem volt azonos minden alcsoportban. Az eredmények különösen a nők és a nem fehér bőrszínű betegek esetében tűntek kevésbé kedvezőnek (lásd 5.1 pont).

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádjá: bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy az aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hipotónia, hiperkalémia és csökkent veseműködés kockázatát (beleértve az akut veseelégtelenséget is), ezért a RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, az csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Hyperkalaemia: a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló más gyógyszerekhez hasonlóan az Aprovel-kezelés hatására is előfordulhat hyperkalaemia, főleg vesekárosodásban, diabéteszes vesekárosodás esetén fennálló proteinuria során, és/vagy szívelégtelenségben. Javasolt a szérum káliumszint szoros monitorozása a veszélyeztetett betegekben (lásd 4.5 pont).

Lítium: az Aprovel együttdadása lítiummal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Aorta és mitrális billentyű stenosisa, obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban, illetve obstruktív hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegek kezelése esetében.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása révén ható vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre. Ezért Aprovel alkalmazása nem javasolt.

Általánosságok: olyan betegekben, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesekárosodás, beleértve az arteria renalis stenosis), az ezen rendszert befolyásoló angiotenzin konvertáló enzimgátlókkal, illetve angiotenzin-II receptor antagonistákkal való kezelést akut hipotenzió, azotémia, oliguria, vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Mint ahogy az angiotenzin konvertáló enzimgátlóknál is észlelték, az irbezartán és más angiotenzin antagonisták a vérnyomáscsökkentés tekintetében kevésbé hatékonyak a fekete bőrszínű betegekben, mint a nem feketék esetében, esetleg a fekete bőrszínű hipertóniás populációban nagyobb számban előforduló alacsony reninstátusz miatt (lásd 5.1 pont).

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más, antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Gyermekek serdülők: az irbezartánt 6 és 16 év közötti gyermekpopulációban vizsgálták, de a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem elegendőek a gyermekeken való alkalmazás kiterjesztésére addig, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre (lásd a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokat).

Laktóz: Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Diuretikumok és más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek fokozhatják az irbezartán hipotenzív hatását; mindazonáltal Aprovel-t biztonsággal alkalmaztak más



vérnyomáscsökkentőkkel, mint pl. béta-blokkolókkal, tartós hatású kalciumcsatorna-blokkolókkal és tiazid diuretikumokkal való kombinációkban. Az Aprovel-terápia megkezdésekor a diuretikumok nagy adagjával végzett előzetes kezelés volumendepléciót okozhat és hipotenzió veszélyét idézheti elő (lásd 4.4 pont).

Aliszkiren tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók: a klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokádjá nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Káliumpótlók és káliummegtakarító diuretikumok: a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló más gyógyszerekkel nyert tapasztalat alapján a káliummegtakarító diuretikumok, a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban a káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin) együttes alkalmazása a szérumban a káliumszint emelkedését idézheti elő, ezért együttadásuk nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Lítium: a lítium és az ACE-gátlók együttes alkalmazásakor a szérumban a lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig nagyon ritkán hasonló hatást írtak le irbezzartánnal. Ezért ez a kombináció nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Amennyiben mégis szükséges a kombináció alkalmazása, akkor a szérumban a lítiumszint gondos monitorozása ajánlott.

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II receptor antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav (> 3 g/nap), és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának veszélye fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban a káliumszint emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek előzetesen vesefunkciójuk csökkent volt. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen idős betegeknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdését követően, valamint azt követően szabályos időközönként.

Egyéb kölcsönhatások irbezzartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezzartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezzartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezzartán és a warfarin - a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer - együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását - ilyen a rifampicin - nem vizsgálták az irbezzartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezzartán együttes adagolása nem befolyásolta.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

<p>Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).</p>
--

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal

történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonistá kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor antagonistá expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt. Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

### Szoptatás

Mivel az Aprovel szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, az Aprovel alkalmazása nem javasolt, és ajánlatos azokat az alternatív kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinámiai / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

### Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységre olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A farmakodinamikai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az irbezartán befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a magas vérnyomás kezelése folyamán esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Magas vérnyomásban szenvedő betegek körében végzett placebo-kontrollos vizsgálatokban a mellékhatások előfordulása nem különbözött az irbezartán- (56,2%) és a placebo- (56,5%) csoport között. A kezelés bármely klinikai vagy laboratóriumi mellékhatás miatti megszakítása kevésbé volt gyakori az irbezartánnal (3,3%), mint a placebóval kezelt betegek esetében (4,5%). A mellékhatások gyakorisága nem volt összefüggésben az adaggal (a javasolt dózistartományban), a nemmel, az életkorral, a rasszal vagy a kezelés időtartamával.

A mikroalbuminuriás, normális vesefunkcióval rendelkező diabéteszes hipertóniás betegeknél orthostatikus szédülést és orthostatikus hipotenziót jelentettek a betegek 0,5%-ánál (nem gyakori), de a placebót meghaladó mértékben.

Az alábbi táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja be, amelyekről az irbezartánnal kezelt, 1965 magas vérnyomással rendelkező beteget magába foglaló placebo-kontrollos vizsgálatokban számoltak be. A csillaggal (\*) jelzett kifejezések azokra a mellékhatásokra vonatkoznak, amelyeket diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegek több mint 2%-ánál, és a placebót meghaladó gyakorisággal jelentettek.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakoriságainak megadása a következő konvenciót követi: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A további, forgalomba kerülés után szerzett tapasztalatok során jelentett mellékhatások szintén felsorolásra kerültek. Ezek a mellékhatások spontán jelentésekből származnak.

#### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: thrombocytopenia

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: túlérzékenységi reakciók, mint például angioödéma, bőrkivetések, urticaria  
anafilaxiás reakció, anafilaxiás sokk

#### Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés, orthostaticus szédülés\*  
Nem ismert: vertigo, fejfájás

#### A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

#### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

#### Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia\*  
Nem gyakori: kipirulás

#### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás  
Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés  
Nem ismert: dysgeusia

#### Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság  
Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

#### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis

#### A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: csont- és izomfájdalmak\*

Nem ismert: arthralgia, myalgia (mely néhány esetben emelkedett plazma kreatinin-kináz-szinttel társult), izomgörcsök

#### Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: vesefunkciók romlása, beleértve a veszélyeztetett betegeknél a veseelégtelenséget is (lásd 4.4 pont)

#### A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

#### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság

Nem gyakori: mellkasi fájdalom

#### Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori: Hyperkalaemia\* gyakrabban fordult elő az irbezartánnal kezelt diabéteszes betegeknél, mint placebo mellett. A diabéteszes, hipertóniás, microalbuminuriás és normális vesefunkcióval rendelkező betegeknél a hyperkalaemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) előfordulási gyakorisága 29,4% volt a 300 mg irbezartánt szedő csoportban, és 22% a placebo-csoportban. A diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegeknél a hyperkalaemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) 46,3%-ban fordult elő az irbezartán-csoportban és 26,3%-ban a placebo-csoportban.

Gyakori: az irbezartánnal kezelt betegekben gyakori (1,7%) a plazma kreatinkináz értékének jelentős emelkedése. Ezen esetek közül egyik sem társult klinikai tünetekkel járó vázizom-eseményekkel.

A hipertóniás, előrehaladott stádiumú diabéteszes vesebetegséggel rendelkező és irbezartánnal kezelt betegek 1,7%-ánál csökkent hemoglobinszintet\* tapasztaltak, amely nem volt klinikailag jelentős.

#### Gyermekek és serdülők

318 hipertóniás 6 és 16 év közötti gyermeket és serdülőkorút vizsgáltak egy randomizált klinikai vizsgálatban, és a következő mellékhatások fordultak elő a háromhetes kettős-vak fázis során: fejfájás (7,9%), hipotenzio (2,2%), szédülés (1,9%), köhögés (0,9%). A 26-hetes vizsgálat nyílt részében a leggyakoribb laboratóriumi eltérés a kreatinin 6,5%-os emelkedése, valamint az emelkedett CK-értékek voltak a gyógyszerrel kezelt gyermekek 2%-ának esetében.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

Nem tapasztaltak toxikus hatást olyan felnőttekben, akik maximum 900 mg napi adagot szedtek 8 héten át. A túladagolás leggyakrabban várható tünetei hipotenzió és tachycardia; ugyanakkor bradycardia is előfordulhat a túladagolás következtében. Aprovel túladagolás kezelésével kapcsolatos speciális információ nem áll rendelkezésre. A beteget szorosan monitorozni kell és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Az aktív szén hasznos lehet a túladagolás kezelésében. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin-II antagonisták önmagukban  
ATC kód: C09C A04.

#### Hatásmechanizmus

Az irbezartán hatékony, per os aktív, szelektív angiotenzin-II receptor (AT<sub>1</sub> típus) antagonistája. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT<sub>1</sub> receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT<sub>1</sub>) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldosteron-koncentrációja. A szérumban a káliumszintet az irbezartán egyedül, az ajánlott adagokban nem befolyásolja. Az irbezartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimet, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

#### Klinikai hatásosság

##### *Hipertónia*

Az irbezartán a szívfrekvencia minimális változása mellett csökkenti a vérnyomást. A vérnyomás csökkenése dózisfüggő napi egyszeri adagolás mellett, egy platószint kialakulására irányuló tendenciával 300 mg adagok felett. Napi 150 - 300 mg adagok a vérnyomást álló - és ülő helyzetben tartósan (azaz a bevétel után 24 órán át), átlagosan 8-13/5-8 Hgmm-rel (szisztolés/diasztolés) nagyobb mértékben csökkentik, mint a placebo.

A vérnyomás maximális csökkenése a beadást követő 3 - 6 órában alakul ki, és a vérnyomáscsökkentő hatás legalább 24 órán át fennmarad. A 24. órában a vérnyomáscsökkenés az ajánlott adagok melletti diasztolés és szisztolés csúcshatás 60 - 70%-ának felelt meg. A napi egyszeri 150 mg-os irbezartán legkisebb és 24 órás átlagos hatása hasonló az ugyanakkora összdózis napi két adagban történő bevétele esetén megfigyelt hatáshoz.

Az Aprovel vérnyomáscsökkentő hatása 1 - 2 héten belül jelentkezik, a maximális hatás pedig a kezelés kezdete után 4 - 6 héttel alakul ki. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszútávú kezelés során is megmarad. A kezelés megszakítása után a vérnyomás fokozatosan visszatér az alapértékre. Rebound hipertóniát nem figyeltek meg.

Az irbezartán és a tiazid típusú diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatása additív. Azon betegek esetében, akiknek a vérnyomása irbezartánnal egyedül megfelelően nem szabályozható, hidroklorotiazid alacsony adagjának (12,5 mg) az irbezartán napi adagjához történő hozzáadása további 7-10/3-6 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést eredményez a placebohoz képest.

Az Aprovel hatékonyságát sem a beteg életkora, sem a neme nem befolyásolja. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a feketebőrű hipertóniás betegek kifejezetten kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha irbezartánt alacsony dózisu hidroklorotiaziddal (pl. napi 12,5 mg) adnak együtt, a vérnyomáscsökkentő válasz megközelíti a fehérbőrű betegek esetén kapottat.

Nincsen klinikailag számottevő hatása a szérumból húgysavszintre és a húgysav szekrécióra.

#### *Gyermekek és serdülők*

318 hipertóniás vagy veszélyeztetett (diabéteszes, hipertónia a családi anamnézisben) 6 és 16 év közötti gyermek és serdülőkorú betegen 3 hetes periódusban vizsgálták 0,5 mg/kg (alacsony), 1,5 mg/kg (közepes) és 4,5 mg/kg (magas) céldózisokra titrált irbezatrán vérnyomáscsökkentő hatását. A harmadik hét végére a kezdeti értékhez viszonyított átlagos vérnyomáscsökkenés az elsődleges hatékonysági változóban, az ülő helyzetben mért legalacsonyabb szisztolés vérnyomásértékében (SeSBP) 11,7 Hgmm (alacsony dózis esetén), 9,3 Hgmm (közepes dózis esetén), és 13,2 Hgmm (magas dózis) volt. Ezek között a dózisok között nem volt szignifikáns eltérés tapasztalható. Az ülő helyzetben mért diasztolés vérnyomás (SeDBP) változás korrigált átlagos legalacsonyabb értékei a következők voltak: 3,8 Hgmm (alacsony dózis esetén), 3,2 Hgmm (közepes dózis esetén), 5,6 Hgmm (magas dózis esetén). Az ezt követő két héten keresztül, miután a betegek újra randomizálásra kerültek és vagy hatóanyagra vagy placebo lett beállítva, a placebo kapó betegek SeSBP és SeDBP értékei sorrendben 2,4 és 2,0 Hgmm-es emelkedést mutattak, összehasonlítva a minden irbezartán dózist kapók esetén észlelt ugyanazt paraméterek +0,1 és -0,3 Hgmm-es változásával (lásd a 4.2 pontot).

#### *Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes vesekárosodás*

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezartán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettős, kontrollált, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol az irbezartánt amlodipinnel és placeboval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes,  $\geq 900$  mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérumból kreatininnal rendelkező betegen végzett vizsgálatban az Aprovel hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az összmortalitásra. A betegeket 75 mg-tól a 300 mg-os fenntartó Aprovel dózissig titrálták, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebo a tolerálhatóságnak megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a  $\leq 135/85$  Hgmm célvérnyomás elérése érdekében, vagy  $> 160$  Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A placebo csoportban a betegek 60%-a, az irbezartán csoportban 76%-a, az amlodipin csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezartán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérumból kreatinin megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az összmortalitás vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezartán csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebo csoport 39%-ával, ill. az amlodipin csoport 41%-ával [20% relatív kockázatcsökkenés a placebohoz ( $p = 0,024$ ) és 23% relatív kockázatcsökkenés az amlodipinhez ( $p = 0,006$ ) képest]. Mikor az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az összmortalitást illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikáns kisebb volt a szérumból kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

A kezelés hatékonyságának értékelése során a nem, a faj, az életkor, a diabétesz fennállásának időtartama, a kiindulási vérnyomás, a szérumból kreatinin és az albumin ürülési ráta szerinti alcsoportok eredményeit elemezték. A nők és fekete bőrű betegek alcsoportjában, amelyek a vizsgálati betegpopuláció 32%-át ill. 26%-át képviselték, a renális hatékonyság nem volt bizonyított, bár a konfidencia intervallum azt nem zárta ki. A fatális és nem fatális cardiovascularis eseményeket, mint másodlagos végpontokat illetően a teljes populációt figyelembe véve nem volt különbség a három csoport között, bár a nem fatális MI incidenciája a nők körében növekedett, és a nem fatális MI incidenciája a férfiak körében csökkent az irbezartán csoportban a placebohoz viszonyítva. A nem fatális MI és stroke incidenciájának növekedése volt észlelhető nőkben az irbezartán csoportban, az

amlodipin csoporthoz viszonyítva, míg a szívelégtelenség miatti hospitalizáció a teljes populáció vonatkozásában csökkent. Mindazonáltal nincs megfelelő magyarázat a nők körében észlelt eredményt illetően.

Az "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients With type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" vizsgálat kimutatta, hogy 300 mg irbezartán késlelteti a manifeszt proteinuria progresszóját microalbuminurás betegekben. Az IRMA 2 placebo-kontrollos, kettősvak, morbiditási végpontot vizsgáló tanulmány volt, melyet 590, 2-es típusú diabéteszes, microalbuminuriás (30-300 mg/nap), normál vesefunkciójú (szérum kreatininszint  $\leq 1,5$  mg/dl férfiban és  $< 1,1$  mg/dl nőkben) beteg részvételével végeztek. A vizsgálat az Aprovel hosszú távú (2 év) hatását vizsgálta a klinikai (manifeszt) proteinuria kialakulására (vizelet albumin exkréciós ráta (UAER)  $> 300$  mg/nap és az UAER alapértékhez viszonyított legalább 30%-os növekedése). Az előre meghatározott célvérnyomás  $\leq 135/85$  Hgmm volt. A betegek, amennyiben szükséges volt, más vérnyomáscsökkentőt is kaptak (kivéve ACE-gátlót, angiotenzin-II receptor blokkolót és dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót) a célvérnyomás elérése érdekében. Míg az összes csoportban hasonló vérnyomásérték volt elérhető, a 300 mg irbezartán csoportban kevesebb beteg érte el a manifeszt proteinuria végpontot (5,2%), mint a placebót (14,9%), ill. a 150 mg irbezartánt szedő csoportban (9,7%). Ez 70%-os relatív kockázatsökkenést (RRR) jelentett a magasabb irbezartán adag javára a placebohoz képest ( $p = 0,0004$ ). A kezelés első három hónapjában ezt nem kísérte a glomerulus filtrációs ráta javulása. A klinikai proteinuria progressziójának lassulása viszont már az első három hónap során jelentkezett, és a teljes 2 éves periódus alatt folytatódott. A normoalbuminuriás állapot helyreállása ( $< 30$  mg/nap) nagyobb arányban fordult elő a 300 mg irbezartánnal kezelt csoportban (34%), mint a placebo csoportban (21%).

*A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádjá*

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhető képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotónia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotónia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Per os adagolás után az irbezartán jól felszívódik: abszolút biohasznosulása a vizsgálatok szerint kb. 60 - 80%. Egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolja az irbezartán biohasznosulását.

### Eloszlás

Plazmafehérjéhez kötődése kb. 96%-os, a vér alakos elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Eloszlási térfogata 53 - 93 liter.

### Biotranszformáció

<sup>14</sup>C izotóppal jelzett irbezartán orális vagy intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80 - 85%-a tulajdonítható változatlan irbezartánnak. Irbezartánt a máj metabolizálja glukuronid konjugáció és oxidáció révén. A fő keringő metabolit az irbezartán glukuronid (kb. 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 enzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

### Linearitás/nem-linearitás

Az irbezartán a 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg (a maximális javasolt adag kétszerese) feletti adag orális bevétele után; aminek mechanizmusa nem ismert. A plazmakoncentráció csúcsertékét orális beadás után 1,5 - 2 órával éri el. A teljes test- és vese clearance értéke 157 - 176 ml/perc, ill. 3 - 3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11 - 15 óra. Dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán limitált kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban kissé magasabb irbezartán plazmakoncentrációkat mértek hipertóniás nöbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Dózismódosításra a nöbetegekben nem volt szükség. Irbezartán AUC és C<sub>max</sub> értékei magasabbak voltak idősekben (≥ 65 év), mint fiatal egyénekben (18 - 40 év). Azonban a terminális felezési idő jelentősen nem változott. Dózismódosításra idősek esetében nem volt szükség.

### Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai részben az epével, részben a vesén át választódnak ki. <sup>14</sup>C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolása után a radioaktivitás kb. 20%-a nyerhető vissza a vizeletből és a többi a székletből. A dózis kevesebb mint 2%-a ürül a vizeletben változatlan irbezartán formájában.

### Gyermekek és serdülők

Az irbezartán farmakokinetikáját 23 hipertóniás gyereken vizsgálták napi egyszeri és többszöri adag (2 mg/kg) beadása után, naponta maximum 150 mg-ot adva, 4 héten keresztül. A 23 gyermek közül 21 gyermeknél lehetett a farmakokinetikát a felnőttekével összehasonlítani (12 gyermek 12 év feletti, 9 gyermek 6 és 12 év közötti). Az eredmények azt mutatták, hogy a C<sub>max</sub>, AUC és clearance-értékek összevethetők azokkal a felnőtt betegekben megfigyelt adatokkal, akik naponta 150 mg irbezartánt kaptak. Az irbezartán korlátozott akkumulációját (18%) figyelték meg a plazmában a napi egyszeri dózis ismételt beadása esetén.

### Vesekárosodás

Vesekárosodott vagy hemodialízis kezelésben részesülő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

### Májkárosodás



Enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paramétereit nem változnak szignifikánsan.

Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A klinikai adagoknak a szervezetre vagy egyes célszervekre gyakorolt toxikus hatását nem mutatták ki. Nem-klinikai biztonságossági vizsgálatokban irbezartán nagy adagjai ( $\geq 250$  mg/ttkg/nap patkányokban és  $\geq 100$  mg/ttkg/nap makákókban) a vörösvértest paraméterek (eritrociták, hemoglobin, hematokrit) csökkenését okozták. Nagyon magas adagokban ( $\geq 500$  mg/ttkg/nap) az irbezartán patkányokban és makákókban a vese degeneratív elváltozásait idézte elő (intersticiális nephritis, tubularis distensio, bazofil tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket a gyógyszer vérnyomáscsökkentő hatása következtében lecsökkent veseperfúzióknak tulajdonítanak. Ezen felül az irbezartán a juxtaglomeruláris sejtek hyperplasiáját/hypertrophiáját okozta (patkányokban  $\geq 90$  mg/ttkg/nap, makákókban  $\geq 10$  mg/ttkg/nap adagban). Mindezeket a változásokat az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonították. Az irbezartán emberekben alkalmazott terápiás adagjai szempontjából úgy tűnik, a vese juxtaglomeruláris sejtek hyperplasiájának/hypertrophiájának nincs jelentősége.

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt még akkor sem, ha olyan, szájon át alkalmazott irbezartán dózist kaptak, ami már szülői toxicitást okozott (50-650 mg/kg/nap), halálozást is beleértve a legmagasabb dózis esetén. A kezelés nem volt jelentős hatással a sárgatestek, beágyazódások vagy az élő magzatok számára. Az irbezartán nem volt hatással az utódok túlélésére, fejlődésére vagy szaporodására. Az állatokon végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány és nyúl magzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Állatokban végzett vizsgálatok során az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence cavitatio, uretertágulat vagy subcutan oedema), amelyek a születés után megszűntek. Nyulak esetében szignifikáns toxicitást, egyebek között mortalitást okozó dózisok mellett abortust és korai felszívódást tapasztaltak. Teratogén hatást sem patkányban, sem nyúlban nem figyeltek meg.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Tabletta mag:

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Hipromellóz

Szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát.

Filmbevonat:

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3000

Karnauba pálmaviasz

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

14 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
28 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
30 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
56 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
84 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
90 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
98 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
56 x 1 filmtabletta faltkartonban, adagonként perforált, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DATUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. augusztus 27.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. augusztus 27.

## **10. A SZÖVEG ELLENORZESÉNEK DATUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu/> található.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aprovel 300 mg filmtabletta.

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

300 mg irbezartán filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 102,00 mg laktóz-monohidrát filmtablettánként

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta.

Fehér, ill. csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2873 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletták.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

Az Aprovel esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

Javallott továbbá hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes felnőtt betegek vesebetegségének kezelésére, a vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelés részeként (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

#### Adagolás

A szokásos javasolt kezdő és fenntartó adag naponta egyszer 150 mg, táplálékkal vagy anélkül. Aprovel 150 mg napi egyszeri adagja a vérnyomást 24 órán át jobban szabályozza, mint a 75 mg-os adag. Azonban megfontolandó a terápia 75 mg-mal való kezdése, különösen hemodializált betegek és 75 évnél idősebb személyek esetében.

Azoknál a betegeknél, akiknek a vérnyomása napi egyszeri 150 mg-mal nem állítható be, az Aprovel adagja 300 mg-ra emelhető, vagy más vérnyomáscsökkentővel kombinálható (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont). Különösen a diuretikumokkal való kombináció, pl. hidroklorotiazid additív hatását igazolták Aprovel esetében (lásd 4.5 pont).

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegek esetén a kezdő adag napi egyszeri 150 mg irbezartán, amely napi egyszeri 300 mg-ig emelhető. Ez a vesekárosodás kezelésének preferált fenntartó dózisa.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes betegeknél az Aprovel vesére gyakorolt kedvező hatásainak igazolása olyan vizsgálatokon alapszik, amelyekben az irbezartánt a célvérnyomás elérése érdekében szükség szerint, más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták (lásd (lásd 4.3, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

#### Speciális populációk

##### *Vesekárosodás*

Dózismódosításra nincs szükség károsodott vesefunkciójú betegek esetében. Alacsonyabb kezdő adag (75 mg) alkalmazása megfontolandó hemodialízis alatt lévő betegeknél (lásd 4.4. pont).

#### *Májkárosodás*

Enyhe vagy mérsékelt májkárosodásban dózismódosításra nincs szükség. Súlyos májkárosodással kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat.

#### *Idősek*

Bár a terápia 75 mg-mal való kezdése megfontolandó a 75 évnél idősebb betegek esetében, dózismódosításra általában nincs szükség az időseknél.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Aprovel biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Az Aprovel egyidejű alkalmazása aliszkiren tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél (GFR < 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Intravasculáris volumendepléció: szimptomás hipotenzio főleg az első adag után fordulhat elő olyan betegeknél, akik intenzív diuretikus terápia, sómegvonás, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátriumdepletáltak. Ezeket az állapotokat az Aprovel-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

Renovasculáris hypertonia: fokozott a súlyos hipotenzio és veseelégtelenség veszélye, ha kétoldali arteria renalis stenosisban vagy szoliter vese arteriájának stenosisában szenvedő betegeket a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerekkel kezelnek.

Bár ezt Aprovel-lel kapcsolatban nem írták le, hasonló hatással angiotenzin-II receptor antagonisták esetében számolni kell.

Vesekárosodás és vesetranszplantáció: ha az Aprovel-t csökkent vesefunkciójú betegeknek adagolják, javasolt a szérumban kálium- és kreatininszintjének időszakos ellenőrzése. Vesetranszplantáción frissen átültetett betegek Aprovel kezelésével kapcsolatban nincs tapasztalat.

Hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes és vesekárosodásban szenvedő betegek: egy előrehaladott vesebetegségben szenvedők körében végzett tanulmány keretében készült analízisben az irbeartán renalis és cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatása nem volt azonos minden alcsoportban. Az eredmények különösen a nők és a nem fehér bőrszínű betegek esetében tűntek kevésbé kedvezőnek (lásd 5.1 pont).

A renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) kettős blokádjá: bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren egyidejű alkalmazása fokozza a hipotónia, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenség) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinált alkalmazásával történő kettős blokádjá ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Hyperkalaemia: a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló más gyógyszerekhez hasonlóan az Aprovel-kezelés hatására is előfordulhat hyperkalaemia, főleg vesekárosodásban, diabéteszes vesekárosodás esetén fennálló proteinuria során, és/vagy szívelégtelenségben. Javasolt a szérum káliumszint szoros monitorozása a veszélyeztetett betegekben (lásd 4.5 pont).

Lítium: az Aprovel együttdadása lítiummal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Aorta és mitrális billentyű stenosisa, obstruktív hypertrophiás cardiomyopathia: mint minden más értágítóval kapcsolatban, különös óvatosság ajánlott aorta stenosisban vagy mitralis stenosisban, illetve obstruktív hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegek kezelése esetében.

Primer aldosteronizmus: primer aldosteronizmusban szenvedő betegek általában nem reagálnak a renin-angiotenzin rendszer gátlása révén ható vérnyomáscsökkentő gyógyszerekre. Ezért Aprovel alkalmazása nem javasolt.

Általánosságok: olyan betegekben, akiknek értónusa és veseműködése túlnyomórészt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos pangásos szívelégtelenség vagy vesekárosodás, beleértve az arteria renalis stenosis), az ezen rendszert befolyásoló angiotenzin konvertáló enzimgátlókkal, illetve angiotenzin-II receptor antagonistákkal való kezelést akut hipotenzió, azotemia, oliguria, vagy ritkán akut veseelégtelenség kialakulásával hozták összefüggésbe (lásd 4.5 pont). Mint bármely más vérnyomáscsökkentő gyógyszer esetében, a vérnyomás túlzott mértékű csökkenése ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegségben szívinfarktus vagy stroke bekövetkezéséhez vezethet.

Mint ahogy az angiotenzin konvertáló enzimgátlóknál is észlelték, az irbezartán és más angiotenzin antagonisták a vérnyomáscsökkentés tekintetében kevésbé hatékonyak a fekete bőrszínű betegekben, mint a nem feketék esetében, esetleg a fekete bőrszínű hipertóniás populációban nagyobb számban előforduló alacsony reninstátusz miatt (lásd 5.1 pont).

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más, antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Gyermekek és serdülők: az irbezartánt 6 és 16 év közötti gyermekpopulációban vizsgálták, de a jelenleg rendelkezésre álló adatok nem elegendőek a gyermekeken való alkalmazás kiterjesztésére addig, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre (lásd a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokat).

Laktóz: Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Diuretikumok és más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek: más vérnyomáscsökkentő gyógyszerek fokozhatják az irbezartán hipotenzív hatását; mindazonáltal Aprovel-t biztonsággal alkalmaztak más

vérnyomáscsökkentőkkel, mint pl. béta-blokkolókkal, tartós hatású kalciumcsatorna-blokkolókkal és tiazid diuretikumokkal való kombinációkban. Az Aprovel-terápia megkezdésekor a diuretikumok nagy adagjával végzett előzetes kezelés volumendepléciót okozhat és hipotenzió veszélyét idézheti elő (lásd 4.4 pont).

Aliszkiren tartalmú készítmények vagy ACE-gátlók: a klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkiren kombinációjával történő kettős blokádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Káliumpótlók és káliummegtakarító diuretikumok: a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló más gyógyszerekkel nyert tapasztalat alapján a káliummegtakarító diuretikumok, a káliumpótlók, a káliumtartalmú sópótlók vagy egyéb, a szérumban a káliumszintjét növelő gyógyszerek (pl. heparin) együttes alkalmazása a szérumban a káliumszint emelkedését idézheti elő, ezért együttadásuk nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Lítium: a lítium és az ACE-gátlók együttes alkalmazásakor a szérumban a lítiumkoncentráció és toxicitás reverzibilis növekedéséről számoltak be. Ezideig nagyon ritkán hasonló hatást írtak le irbezzartánnal. Ezért ez a kombináció nem ajánlott (lásd 4.4 pont). Amennyiben mégis szükséges a kombináció alkalmazása, akkor a szérumban a lítiumszint gondos monitorozása ajánlott.

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők: angiotenzin-II receptor antagonisták és nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor (pl. szelektív COX-2 gátlók, acetilszalicilsav (> 3 g/nap), és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek) az antihipertenzív hatás csökkenése fordulhat elő.

Mint az ACE gátlók esetén, az angiotenzin-II receptor antagonisták és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek egyidejű alkalmazásakor a vesefunkció romlásának veszélye fokozódhat, beleértve a lehetséges akut veseelégtelenséget és a szérumban a káliumszint emelkedését, különösen olyan betegeknél, akiknek előzetesen vesefunkciójuk csökkent volt. Kombinációs kezelés alkalmazása körültekintést igényel, különösen idős betegeknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az egyidejű terápia megkezdését követően, valamint azt követően szabályos időközönként.

Egyéb kölcsönhatások irbezzartánnal: klinikai vizsgálatokban az irbezzartán farmakokinetikáját a hidroklorotiazid nem befolyásolja. Az irbezzartán főleg a CYP2C9 és kisebb mértékben glükuronidáció által metabolizálódik. Szignifikáns farmakokinetikai vagy farmakodinamikai kölcsönhatást nem tapasztaltak az irbezzartán és a warfarin - a CYP2C9 által metabolizálódó gyógyszer - együttes alkalmazásakor. A CYP2C9 induktorok hatását - ilyen a rifampicin - nem vizsgálták az irbezzartán farmakokinetikájára vonatkozóan. A digoxin farmakokinetikáját az irbezzartán együttes adagolása nem befolyásolta.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

<p>Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ATII-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).</p>
--

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal

történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin-II-receptor antagonistá kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz (lásd 5.3 pont). Amennyiben az ATII-receptor antagonistá expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt. Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin-II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

### Szoptatás

Mivel az Aprovel szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre információ, az Aprovel alkalmazása nem javasolt, és ajánlatos azokat az alternatív kezeléseket előnyben részesíteni, melyek biztonságossági profiljai – a szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozóan – jobban megalapozottak, különösen újszülöttek és koraszülöttek szoptatása esetén.

Nem ismert, hogy az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, patkányokon végzett kísérletek során nyert farmakodinámiás / toxikológiai adatok az irbezartán vagy az irbezartán metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

### Termékenység

Az irbezartán nem volt hatással a kezelt patkányok és utódaik termékenységére olyan dózisszintekig, amelyek már előidézték a szülői toxicitás első jeleit (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A farmakodinamikai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy az irbezartán befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Járművezetés vagy gépek kezelése esetén azonban figyelembe kell venni, hogy a magas vérnyomás kezelése folyamán esetleg szédülés vagy fáradtság fordulhat elő.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Magas vérnyomásban szenvedő betegek körében végzett placebo-kontrollos vizsgálatokban a mellékhatások előfordulása nem különbözött az irbezartán- (56,2%) és a placebo- (56,5%) csoport között. A kezelés bármely klinikai vagy laboratóriumi mellékhatás miatti megszakítása kevésbé volt gyakori az irbezartánnal (3,3%), mint a placebóval kezelt betegek esetében (4,5%). A mellékhatások gyakorisága nem volt összefüggésben az adaggal (a javasolt dózistartományban), a nemmel, az életkorral, a rasszal vagy a kezelés időtartamával.

A mikroalbuminuriás, normális vesefunkcióval rendelkező diabéteszes hipertóniás betegeknél orthostatikus szédülést és orthostatikus hipotenziót jelentettek a betegek 0,5%-ánál (nem gyakori), de a placebót meghaladó mértékben.

Az alábbi táblázat azokat a mellékhatásokat mutatja be, amelyekről az irbezartánnal kezelt, 1965 magas vérnyomással rendelkező beteget magába foglaló placebo-kontrollos vizsgálatokban számoltak be. A csillaggal (\*) jelzett kifejezések azokra a mellékhatásokra vonatkoznak, amelyeket diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegek több mint 2%-ánál, és a placebóét meghaladó gyakorisággal jelentettek.

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulási gyakoriságainak megadása a következő konvenciót követi: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A további, forgalomba kerülés után szerzett tapasztalatok során jelentett mellékhatások szintén felsorolásra kerültek. Ezek a mellékhatások spontán jelentésekből származnak.

#### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: thrombocytopenia

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: túlérzékenységi reakciók, mint például angioödéma, bőrkivetések, urticaria  
anafilaxiás reakció, anafilaxiás sokk

#### Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: szédülés, orthostaticus szédülés\*  
Nem ismert: vertigo, fejfájás

#### A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

#### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

#### Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia\*  
Nem gyakori: kipirulás

#### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás  
Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés  
Nem ismert: dysgeusia

#### Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság  
Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

#### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis



## A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: csont- és izomfájdalmak\*  
Nem ismert: arthralgia, myalgia (mely néhány esetben emelkedett plazma kreatinin-kináz-szinttel társult), izomgörcsök

## Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem ismert: vesefunkciók romlása, beleértve a veszélyeztetett betegeknél a veseelégtelenséget is (lásd 4.4 pont)

## A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

## Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság  
Nem gyakori: mellkasi fájdalom

## Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nagyon gyakori: Hyperkalaemia\* gyakrabban fordult elő az irbeartánnal kezelt diabéteszes betegeknél, mint placebo mellett. A diabéteszes, hipertóniás, microalbuminuriás és normális vesefunkcióval rendelkező betegeknél a hyperkalaemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) előfordulási gyakorisága 29,4% volt a 300 mg irbeartánt szedő csoportban, és 22% a placebo-csoportban. A diabéteszes, hipertóniás, krónikus veseelégtelenségben szenvedő és manifeszt proteinuriás betegeknél a hyperkalaemia ( $\geq 5,5$  mEq/l) 46,3%-ban fordult elő az irbeartán-csoportban és 26,3%-ban a placebo-csoportban.

Gyakori: az irbeartánnal kezelt betegekben gyakori (1,7%) a plazma kreatininkináz értékének jelentős emelkedése. Ezen esetek közül egyik sem társult klinikai tünetekkel járó vázizom-eseményekkel.

A hipertóniás, előrehaladott stádiumú diabéteszes vesebetegséggel rendelkező és irbeartánnal kezelt betegek 1,7%-ánál csökkent hemoglobinszintet\* tapasztaltak, amely nem volt klinikailag jelentős.

## Gyermekek és serdülők

318 hipertóniás 6 és 16 év közötti gyermeket és serdülőkorút vizsgáltak egy randomizált klinikai vizsgálatban, és a következő mellékhatások fordultak elő a háromhetes kettős-vak fázis során: fejfájás (7,9%), hipotenzio (2,2%), szédülés (1,9%), köhögés (0,9%). A 26-hetes vizsgálat nyílt részében a leggyakoribb laboratóriumi eltérés a kreatinin 6,5%-os emelkedése, valamint az emelkedett CK-értékek voltak a gyógyszert szedő gyermekek 2%-ának esetében.

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, jelezzék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladozás**

Nem tapasztaltak toxikus hatást olyan felnőttekben, akik maximum 900 mg napi adagot szedtek 8 héten át. A túladozás leggyakrabban várható tünetei hipotenzio és tachycardia; ugyanakkor

bradycardia is előfordulhat a túladagolás következtében. Aprovel túladagolás kezelésével kapcsolatos speciális információ nem áll rendelkezésre. A beteget szorosan monitorozni kell és tüneti, ill. szupportív kezelést kell alkalmazni. A javasolt eljárások közé tartozik a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Az aktív szén hasznos lehet a túladagolás kezelésében. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin-II antagonisták önmagukban

ATC kód: C09C A04.

#### Hatásmechanizmus

Az irbezartán hatékony, per os aktív, szelektív angiotenzin-II receptor (AT<sub>1</sub> típus) antagonistája. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT<sub>1</sub> receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT<sub>1</sub>) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérum káliumszintet az irbezartán egyedül, az ajánlott adagokban nem befolyásolja. Az irbezartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimet, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

#### Klinikai hatásosság

##### *Hipertónia*

Az irbezartán a szívfrekvencia minimális változása mellett csökkenti a vérnyomást. A vérnyomás csökkenése dóziszfüggő napi egyszeri adagolás mellett, egy platószint kialakulására irányuló tendenciával 300 mg adagok felett. Napi 150 - 300 mg adagok a vérnyomást álló - és ülő helyzetben tartósan (azaz a bevétel után 24 órán át), átlagosan 8-13/5-8 Hgmm-rel (szisztolés/diasztolés) nagyobb mértékben csökkentik, mint a placebo.

A vérnyomás maximális csökkenése a beadást követő 3 - 6 órában alakul ki, és a vérnyomáscsökkentő hatás legalább 24 órán át fennmarad. A 24. órában a vérnyomáscsökkenés az ajánlott adagok melletti diasztolés és szisztolés csúcshatás 60 - 70%-ának felelt meg. A napi egyszeri 150 mg-os irbezartán legkisebb és 24 órás átlagos hatása hasonló az ugyanakkora összdózis napi két adagban történő bevétele esetén megfigyelt hatáshoz.

Az Aprovel vérnyomáscsökkentő hatása 1 - 2 héten belül jelentkezik, a maximális hatás pedig a kezelés kezdete után 4 - 6 héttel alakul ki. A vérnyomáscsökkentő hatás hosszútávú kezelés során is megmarad. A kezelés megszakítása után a vérnyomás fokozatosan visszatér az alapértékre. Rebound hipertóniát nem figyeltek meg.

Az irbezartán és a tiazid típusú diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatása additív. Azon betegek esetében, akiknek a vérnyomása irbezartánnal egyedül megfelelően nem szabályozható, hidroklorotiazid alacsony adagjának (12,5 mg) az irbezartán napi adagjához történő hozzáadása további 7-10/3-6 Hgmm (szisztolés/diasztolés) vérnyomáscsökkenést eredményez a placebohoz képest.

Az Aprovel hatékonyságát sem a beteg életkora, sem a neme nem befolyásolja. Mint más, a renin-angiotenzin rendszert befolyásoló gyógyszerek esetében, a feketebőrű hipertóniás betegek kifejezetten kevésbé reagálnak az irbezartán monoterápiára. Ha irbezartánt alacsony dózissal hidroklorotiaziddal (pl.

napi 12,5 mg) adnak együtt, a vérnyomáscsökkentő válasz megközelíti a fehérbőrű betegek esetén kapottat.

Nincsen klinikailag számottevő hatása a szérumban húgysavszintre és a húgysav szekrécióra.

### *Gyermekek és serdülők*

318 hipertóniás vagy veszélyeztetett (diabéteszes, hipertónia a családi anamnézisben) 6 és 16 év közötti gyermek és serdülőkorú betegen 3 hetes periódusban vizsgálták 0,5 mg/kg (alacsony), 1,5 mg/kg (közepes) és 4,5 mg/kg (magas) céldózisokra titrált irbezatrán vérnyomáscsökkentő hatását. A harmadik hét végére a kezdeti értékhez viszonyított átlagos vérnyomáscsökkenés az elsődleges hatékonysági változóban, az ülő helyzetben mért legalacsonyabb szisztolés vérnyomásértékében (SeSBP) 11,7 Hgmm (alacsony dózis esetén), 9,3 Hgmm (közepes dózis esetén), és 13,2 Hgmm (magas dózis) volt. Ezek között a dózisok között nem volt szignifikáns eltérés tapasztalható. Az ülő helyzetben mért diasztolés vérnyomás (SeDBP) változás korrigált átlagos legalacsonyabb értékei a következők voltak: 3,8 Hgmm (alacsony dózis esetén), 3,2 Hgmm (közepes dózis esetén), 5,6 Hgmm (magas dózis esetén). Az ezt követő két héten keresztül, miután a betegek újra randomizálásra kerültek és vagy hatóanyagra vagy placeboóra lettek beállítva, a placebo kapó betegek SeSBP és SeDBP értékei sorrendben 2,4 és 2,0 Hgmm-es emelkedést mutattak, összehasonlítva a minden irbezatrán dózist kapók esetén észlelt ugyanazt a paraméterek +0,1 és -0,3 Hgmm-es változásával (lásd a 4.2 pontot).

### *Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes vesekárosodás*

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezatrán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettősvak, kontrolllos, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol az irbezatránt amlodipinnel és placeboval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes,  $\geq 900$  mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérumban kreatininnal rendelkező betegen végzett vizsgálatban az Aprovel hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az összességű mortalitásra. A betegeket 75 mg-tól a 300 mg-os fenntartó Aprovel dózissig titrálták, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebo a tolerálhatóságnak megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a  $\leq 135/85$  Hgmm célvérnyomás elérése érdekében, vagy  $> 160$  Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A placebo csoportban a betegek 60%-a, az irbezatrán csoportban 76%-a, az amlodipin csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezatrán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérumban kreatinin megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az összességű mortalitás vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezatrán csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebo csoport 39%-ával, ill. az amlodipin csoport 41%-ával [20% relatív kockázatsökkenés a placebohoz ( $p = 0,024$ ) és 23% relatív kockázatsökkenés az amlodipinhez ( $p = 0,006$ ) képest]. Mivel az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az összességű mortalitást illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikánsan kisebb volt a szérumban kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

A kezelés hatékonyságának értékelése során a nem, a faj, az életkor, a diabétesz fennállásának időtartama, a kiindulási vérnyomás, a szérumban kreatinin és az albumin ürülési ráta szerinti alcsoportok eredményeit elemezték. A nők és fekete bőrű betegek alcsoportjában, amelyek a vizsgálati betegpopuláció 32%-át ill. 26%-át képviselték, a renális hatékonyság nem volt bizonyított, bár a konfidencia intervallum azt nem zárta ki. A fatális és nem fatális cardiovascularis eseményeket, mint másodlagos végpontokat illetően a teljes populációt figyelembe véve nem volt különbség a három csoport között, bár a nem fatális MI incidenciája a nők körében növekedett, és a nem fatális MI incidenciája a férfiak körében csökkent az irbezatrán csoportban a placebohoz viszonyítva. A nem fatális MI és stroke incidenciájának növekedése volt észlelhető nőkben az irbezatrán csoportban, az amlodipin csoporthoz viszonyítva, míg a szívelégtelenség miatti hospitalizáció a teljes populáció vonatkozásában csökkent. Mindazonáltal nincs megfelelő magyarázat a nők körében észlelt eredményt illetően.

Az "Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients With type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)" vizsgálat kimutatta, hogy 300 mg irbezartán késlelteti a manifest proteinuria progresszóját microalbuminurás betegekben. Az IRMA 2 placebo-kontrollos, kettősvak, morbiditási végpontot vizsgáló tanulmány volt, melyet 590, 2-es típusú diabéteszes, microalbuminuriás (30-300 mg/nap), normál vesefunkciójú (szérum kreatininszint  $\leq 1,5$  mg/dl férfiban és  $< 1,1$  mg/dl nőkben) beteg részvételével végeztek. A vizsgálat az Aprovel hosszú távú (2 év) hatását vizsgálta a klinikai (manifest) proteinuria kialakulására (vizelet albumin exkréciós ráta (UAER)  $> 300$  mg/nap és az UAER alapértékhez viszonyított legalább 30%-os növekedése). Az előre meghatározott célvérnyomás  $\leq 135/85$  Hgmm volt. A betegek, amennyiben szükséges volt, más vérnyomáscsökkentőt is kaptak (kivéve ACE-gátlót, angiotenzin-II receptor blokkolót és dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolót) a célvérnyomás elérése érdekében. Míg az összes csoportban hasonló vérnyomásérték volt elérhető, a 300 mg irbezartán csoportban kevesebb beteg érte el a manifest proteinuria végpontot (5,2%), mint a placebót (14,9%), ill. a 150 mg irbezartán szedő csoportban (9,7%). Ez 70%-os relatív kockázatsökkenést (RRR) jelentett a magasabb irbezartán adag javára a placebohoz képest ( $p = 0,0004$ ). A kezelés első három hónapjában ezt nem kísérte a glomerulus filtrációs ráta javulása. A klinikai proteinuria progressziójának lassulása viszont már az első három hónap során jelentkezett, és a teljes 2 éves periódus alatt folytatódott. A normoalbuminuriás állapot helyreállása ( $< 30$  mg/nap) nagyobb arányban fordult elő a 300 mg irbezartánnal kezelt csoportban (34%), mint a placebo csoportban (21%).

*A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) kettős blokádjá*

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhető képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotónia kockázata. A hasonló farmakodinámiás tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirennel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknél. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotónia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkiren csoportban, mint a placebo csoportban.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Per os adagolás után az irbezartán jól felszívódik: abszolút biohasznosulása a vizsgálatok szerint kb. 60 - 80%. Egyidejű táplálékfelvétel nem befolyásolja az irbezartán biohasznosulását.

## Eloszlás

Plazmafehérjéhez kötődése kb. 96%-os, a vér alakos elemeihez elhanyagolható mértékben kötődik. Eloszlási térfogata 53 - 93 liter.

## Biotranszformáció

<sup>14</sup>C izotóppal jelzett irbezartán orális vagy intravénás adagolását követően a plazma keringő radioaktivitásának 80 - 85%-a tulajdonítható változatlan irbezartánnak. Irbezartánt a máj metabolizálja glukuronid konjugáció és oxidáció révén. A fő keringő metabolit az irbezartán glukuronid (kb. 6%). *In vitro* vizsgálatok szerint irbezartánt elsősorban a citokróm P450 CYP2C9 enzim oxidálja; a CYP3A4 izoenzim hatása elhanyagolható.

## Linearitás/nem-linearitás

Az irbezartán a 10 és 600 mg közötti dózistartományban lineáris dózisfüggő farmakokinetikát mutat. Az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg 600 mg (a maximális javasolt adag kétszerese) feletti adag orális bevétele után; aminek mechanizmusa nem ismert. A plazmakoncentráció csúcértékét orális beadás után 1,5 - 2 órával éri el. A teljes test- és vese clearance értéke 157 - 176 ml/perc, ill. 3 - 3,5 ml/perc. Az irbezartán terminális eliminációs felezési ideje 11 - 15 óra. Dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 3 nappal a napi egyszeri adagolás megkezdése után áll be. Ismételt napi egyszeri adagolás után az irbezartán limitált kumulációja (< 20%) figyelhető meg a plazmában. Egy vizsgálatban kissé magasabb irbezartán plazmakoncentrációkat mértek hipertóniás nöbetegekben. Azonban az irbezartán felezési idejében és akkumulációjában nem volt különbség. Dózismódosításra a nöbetegekben nem volt szükség. Irbezartán AUC és C<sub>max</sub> értékei magasabbak voltak idősekben (≥ 65 év), mint fiatal egyénekben (18 - 40 év). Azonban a terminális felezési idő jelentősen nem változott. Dózismódosításra idősek esetében nem volt szükség.

## Elimináció

Az irbezartán és metabolitjai részben az epével, részben a vesén át választódnak ki. <sup>14</sup>C izotóppal jelzett irbezartán orális és intravénás adagolása után a radioaktivitás kb. 20%-a nyerhető vissza a vizeletből és a többi a székletből. A dózis kevesebb mint 2%-a ürül a vizeletben változatlan irbezartán formájában.

## Gyermekek és serdülők

Az irbezartán farmakokinetikáját 23 hipertóniás gyereken vizsgálták napi egyszeri és többszöri adag (2 mg/kg) beadása után, naponta maximum 150 mg-ot adva, 4 héten keresztül. A 23 gyermek közül 21 gyermeknél lehetett a farmakokinetikát a felnőttekével összehasonlítani (12 gyermek 12 év feletti, 9 gyermek 6 és 12 év közötti). Az eredmények azt mutatták, hogy a C<sub>max</sub>, AUC és clearance-értékek összevethetők azokkal a felnőtt betegekben megfigyelt adatokkal, akik naponta 150 mg irbezartánt kaptak. Az irbezartán korlátozott akkumulációját (18%) figyelték meg a plazmában a napi egyszeri dózis ismételt beadása esetén.

## Vesekárosodás

Vesekárosodott vagy hemodialízis kezelésben részesülő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan. Az irbezartán hemodialízissel nem távolítható el.

## Májkárosodás

Enyhe vagy mérsékelt cirrhosisban szenvedő betegekben az irbezartán farmakokinetikai paraméterei nem változnak szignifikánsan.

Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A klinikai adagoknak a szervezetre vagy egyes célszervekre gyakorolt toxikus hatását nem mutatták ki. Nem-klinikai biztonságossági vizsgálatokban irbezartán nagy adagjai ( $\geq 250$  mg/ttkg/nap patkányokban és  $\geq 100$  mg/ttkg/nap makákókban) a vörösvértest paraméterek (eritrociták, hemoglobin, hematokrit) csökkenését okozták. Nagyon magas adagokban ( $\geq 500$  mg/ttkg/nap) az irbezartán patkányokban és makákókban a vese degeneratív elváltozásait idézte elő (interstitialis nephritis, tubularis distensio, bazofil tubulusok, a plazma karbamid- és kreatinin-koncentráció emelkedése), amelyeket a gyógyszer vérnyomáscsökkentő hatása következtében lecsökkent veseperfúzióknak tulajdonítanak. Ezen felül az irbezartán a juxtaglomeruláris sejtek hiperplasiáját/hypertrophiáját okozta (patkányokban  $\geq 90$  mg/ttkg/nap, makákókban  $\geq 10$  mg/ttkg/nap adagban). Mindezeket a változásokat az irbezartán farmakológiai hatásának tulajdonították. Az irbezartán emberekben alkalmazott terápiás adagjai szempontjából úgy tűnik, a vese juxtaglomeruláris sejtek hiperplasiájának/hypertrophiájának nincs jelentősége.

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatokban nem befolyásolta a termékenységet és a szaporodási teljesítményt még akkor sem, ha olyan, szájon át alkalmazott irbezartán dózist kaptak, ami már szülői toxicitást okozott (50-650 mg/kg/nap), halálozást is beleértve a legmagasabb dózis esetén. A kezelés nem volt jelentős hatással a sárgatestek, beágyazódások vagy az élő magzatok számára. Az irbezartán nem volt hatással az utódok túlélésére, fejlődésére vagy szaporodására. Az állatokon végzett vizsgálatokban a radioaktív izotóppal jelölt irbezartánt kimutatták a patkány és nyúlmagzatokban. Az irbezartán kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe.

Állatokban végzett vizsgálatok során az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence cavitatio, uretertágulat vagy subcutan oedema), amelyek a születés után megszűntek. Nyulak esetében szignifikáns toxicitást, egyebek között mortalitást okozó dózisos mellett abortust és korai felszívódást tapasztaltak. Teratogén hatást sem patkányban, sem nyúlban nem figyeltek meg.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Hipromellóz

Szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát.

Filmbevonat:

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3000

Karnauba pálmaviasz

### 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

14 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
28 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
30 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
56 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
84 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
90 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
98 db filmtabletta faltkartonban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.  
56 x 1 filmtabletta faltkartonban, adagonként perforált, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. augusztus 27.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. augusztus 27.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
<http://www.ema.europa.eu/> található.



## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS  
GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT  
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Chinoïn Private Co. Ltd.  
Lévai u.5.  
2112 Veresegyhaz  
Magyarország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aprovel 75 mg tableta  
irbezartán

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

75 mg irbezartán tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

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

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazás. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Aprovel 75 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBOREKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMALISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aprovel 75 mg tableta  
irbezartán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Sanofi Clir SNC

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

14 - 28 - 56 - 98 tableta:

H  
K  
SZe  
CS  
P  
SZo  
V

56 x 1 tableta:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aprovel 150 mg tableta  
irbezartán

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

150 mg irbezartán tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

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

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazás. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Aprovel 150 mg

**17. EGYEDI AZONOSITO – 2D VONALKOD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSITO OLVASHATO FORMATUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBOREKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMALISAN FELTÜNTETENDO ADATOK**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aprovel 150 mg tableta  
irbezartán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Sanofi Clir SNC

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

14 - 28 - 56 - 98 tableta:

H  
K  
SZe  
CS  
P  
SZo  
V

56 x 1 tableta:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aprovel 300 mg tableta  
irbezartán

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

300 mg irbezartán tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

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

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazás. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Aprovel 300 mg

**17. EGYEDI AZONOSITO – 2D VONALKOD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSITO OLVASHATO FORMATUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBOREKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMALISAN FELTÜNTETENDO ADATOK**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aprovel 300 mg tableta  
irbezartán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Sanofi Clir SNC

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

14 - 28 - 56 - 98 tableta:

H  
K  
SZe  
CS  
P  
SZo  
V

56 x 1 tableta:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aprovel 75 mg filmtabletta  
irbezartán

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

75 mg irbezartán tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

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

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazás. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Aprovel 75 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKOD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATO FORMATUMA**

PC:

SN:  
NN:



**A BUBOREKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMALISAN FELTÜNTETENDO ADATOK**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aprovel 75 mg tableta  
irbezartán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Sanofi Clir SNC

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tableta:

H  
K  
SZe  
CS  
P  
SZo  
V

30 - 56 x 1 - 90 tableta:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aprovel 150 mg filmtabletta  
irbezartán

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

150 mg irbezartán tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

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

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazás. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Aprovel 150 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKOD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATO FORMATUMA**

PC:

SN:  
NN:

**A BUBOREKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMALISAN FELTÜNTETENDO ADATOK**

**1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE**

Aprovel 150 mg tableta  
irbezartán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Sanofi Clir SNC

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tableta:

H  
K  
SZe  
CS  
P  
SZo  
V

30 - 56 x 1 - 90 tableta:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDO ADATOK**

**KÜLSŐ DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aprovel 300 mg filmtabletta  
irbezartán

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

300 mg irbezartán tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: laktóz-monohidrátot is tartalmaz. További információkért lásd a betegájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

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

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazás. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Aprovel 300 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKOD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATO FORMATUMA**

PC:

SN:  
NN:



**A BUBOREKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMALISAN FELTÜNTETENDO ADATOK**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aprovel 300 mg tableta  
irbezartán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Sanofi Clir SNC

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tableta:

H  
K  
SZe  
CS  
P  
SZo  
V

30 - 56 x 1 - 90 tableta:

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára**  
**Aprovel 75 mg tabletta**  
irbezartán

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Aprovel az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. Az Aprovel megakadályozza az angiotenzin-II kötődését e receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. Az Aprovel lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

Az Aprovel-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- A vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő személyek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

**2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt**

**Ne szedje az Aprovel-t:**

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Aprovel-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkiren hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Aprovel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**,
- ha Ön az Aprovel-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja,- ez esetben orvosa rendszeresen vérérvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.

- ha **műtétje lesz**(sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt** áll.
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
  - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
  - aliszkiren.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

### **Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

### **Egyéb gyógyszerek és az Aprovel**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirent szed (Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt)..

**Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:**

- káliumpótlók
- káliumot tartalmazó sópótlók
- káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtókat)
- lítiumot tartalmazó gyógyszerek

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezartán hatása csökkenhet.

### **Az Aprovel egyidejű bevétele étellel és itallal**

Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

### **Terhesség és szoptatás**

#### **Terhesség**

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba az Aprovel szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Aprovel helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

#### **Szoptatás**

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**  
Nem valószínű, hogy az Aprovel befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnél jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

**Az Aprovel laktózt tartalmaz.** Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Az alkalmazás módja**

Az Aprovel **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy az Aprovel szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

- **Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek**  
A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg (két tablettá naponta). Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra (négy tablettá naponta) emelhető.
- **Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek**  
A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg (négy tablettá naponta).

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezélsben** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

#### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Az Aprovel 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

#### **Ha az előírtnál több Aprovel-t vett be:**

Ha véletlenül több tablettát vett be azonnal forduljon orvoshoz.

#### **Ha elfelejtette bevenni az Aprovel-t:**

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (bőrkiütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések irbezartánt szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba az Aprovel szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Az Aprovel-lel kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet): ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló, 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vérvizsgálat emelkedett káliumszinetet mutathat
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vérvizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melylel az izmok és a szív funkcióját méri (kreatinin kináz enzim).  
Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegéknél fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvértestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.

Az Aprovel forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az ízérzés zavara, fülszűrés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vérlemezkék számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis véregek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), és súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk). Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Aprovel**

- A készítmény hatóanyaga az irbezartán. Az Aprovel 75 mg tabletta 75 mg irbezartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, hidrophil koloid szilícium-dioxid, lebontott kukoricakeményítő és poloxamer 188. Lásd 2 pont „Az Aprovel laktózt tartalmaz”.

### **Milyen az Aprovel külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

Az Aprovel 75 mg tabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2771 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

Az Aprovel 75 mg tabletta 14, 28, 56 vagy 98 tablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszerelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### **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

**Eesti**

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

**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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.



**Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára**  
**Aprovel 150 mg tabletta**  
irbezartán

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Aprovel az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. Az Aprovel megakadályozza az angiotenzin-II kötődését e receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. Az Aprovel lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

Az Aprovel-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- A vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő személyek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

**2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt**

**Ne szedje az Aprovel-t:**

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Aprovel-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkiren hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Aprovel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**,
- ha Ön az Aprovel-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja,- ez esetben orvosa rendszeresen vérérvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.
- ha **műtétje lesz**(sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt** áll.

- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
  - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
  - aliszkiren.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

### **Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

### **Egyéb gyógyszerek és az Aprovel**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirent szed (Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

**Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:**

- káliumpótlók
- káliumot tartalmazó sópótlók
- káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtókat)
- lítiumot tartalmazó gyógyszerek

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezartán hatása csökkenhet.

### **Az Aprovel egyidejű bevétele étellel és itallal**

Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

### **Terhesség és szoptatás**

#### **Terhesség**

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba az Aprovel szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Aprovel helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

#### **Szoptatás**

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**  
Nem valószínű, hogy az Aprovel befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnél jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

**Az Aprovel laktózt tartalmaz.** Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Az alkalmazás módja**

Az Aprovel **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy az Aprovel szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

- **Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek**  
A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg. Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra (két tablettát naponta) emelhető.
- **Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek**  
A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg (két tablettát naponta).

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezélsben** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

#### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Az Aprovel 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

#### **Ha az előírtnál több Aprovel-t vett be:**

Ha véletlenül több tablettát vett be azonnal forduljon orvoshoz.

#### **Ha elfelejtette bevenni az Aprovel-t:**

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (bőrkiütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések irbezartánt szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba az Aprovel szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Az Aprovel-lel kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet): ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló, 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vérvizsgálat emelkedett káliumszinetet mutathat
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vérvizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melylel az izmok és a szív funkcióját méri (kreatinin kináz enzim). Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegéknél fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvértestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.

Az Aprovel forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az ízérzés zavara, fülszűrés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vérlemezkék számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis véregek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), és súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk). Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Aprovel**

- A készítmény hatóanyaga az irbezartán. Az Aprovel 150 mg tabletta 150 mg irbezartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, hidrofil kolloid szilícium-dioxid, lebontott kukoricakeményítő és poloxamer 188. Lásd 2 pont „Az Aprovel laktózt tartalmaz”.

### **Milyen az Aprovel külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

Az Aprovel 150 mg tabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2772 mélynyomású jellel ellátott tabletta.

Az Aprovel 150 mg tabletta 14, 28, 56 vagy 98 tablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszerelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### **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

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

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

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

**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

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

**Malta**  
Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

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

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

**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

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**  
**Aprovel 300 mg tabletta**  
irbezartán

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás súlyossá jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható ?**

Az Aprovel az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. Az Aprovel megakadályozza az angiotenzin-II kötődését e receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. Az Aprovel lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

Az Aprovel-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- A vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő személyek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

**2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt**

**Ne szedje az Aprovel-t:**

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra vagy a a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Aprovel-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkiren hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Aprovel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**,
- ha Ön az Aprovel-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja,- ez esetben orvosa rendszeresen vérérvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.
- ha **műtétje lesz**(sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt** áll,



- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
  - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
  - aliszkiren.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

### **Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

### **Egyéb gyógyszerek és Aprovel**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirent szed (Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

**Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:**

- káliumpótlók
- káliumot tartalmazó sópótlók
- káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtókat)
- lítiumot tartalmazó gyógyszerek

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezartán hatása csökkenhet.

### **Az Aprovel egyidejű bevétele étellel és itallal**

Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

### **Terhesség és szoptatás**

#### **Terhesség**

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba az Aprovel szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Aprovel helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

#### **Szoptatás**

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**  
Nem valószínű, hogy az Aprovel befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnél jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

**Az Aprovel laktózt tartalmaz.** Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Az alkalmazás módja**

Az Aprovel **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy az Aprovel szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

- **Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek**  
A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg. Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra emelhető.
- **Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek**  
A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg.

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezélsben** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

#### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Az Aprovel 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon orvosához.

#### **Ha az előírtnál több Aprovel-t vett be:**

Ha véletlenül több tablettát vett be azonnal forduljon orvoshoz.

#### **Ha elfelejtette bevenni az Aprovel-t:**

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (bőrkiütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések irbezartánt szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba az Aprovel szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Az Aprovel-lel kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet): ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló, 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vérvizsgálat emelkedett káliumszinetet mutathat
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vérvizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melylel az izmok és a szív funkcióját méri (kreatinin kináz enzim). Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegéknél fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvértestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.

Az Aprovel forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az érzés zavara, fülszűrés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vérlemezkék számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis véregek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), és súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk). Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Aprovel**

- A készítmény hatóanyaga az irbezartán. Az Aprovel 300 mg tabletta 300 mg irbezartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, hidrophil kolloid szilícium-dioxid, lebontott kukoricakeményítő és poloxamer 188. Lásd 2 pont „Az Aprovel laktózt tartalmaz”.

### **Milyen az Aprovel külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

Az Aprovel 300 mg tabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2773 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

Az Aprovel 300 mg tabletta 14, 28, 56 vagy 98 tablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszereelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### **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

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

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

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

**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

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

**Malta**  
sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

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

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

**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

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**  
**Aprovel 75 mg filmtabletta**  
irbezartán

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Aprovel az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. Az Aprovel megakadályozza az angiotenzin-II kötődését e receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. Az Aprovel lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

Az Aprovel-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- a vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

**2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt**

**Ne szedje az Aprovel -t:**

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra vagy az Aprovel egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Aprovel-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirenhatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Aprovel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**
- ha Ön az Aprovel-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja,- ez esetben orvosa rendszeresen vérérvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.
- ha **műtétje lesz** (sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt** áll,
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:

- ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
- aliszkiren.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

### **Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

### **Egyéb gyógyszerek és az Aprovel**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirent szed (Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

**Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:**

- káliumpótlók
- káliumot tartalmazó sópótlók
- káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtók)
- lítiumot tartalmazó gyógyszerek

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezartán hatása csökkenhet.

### **Az Aprovel egyidejű bevétele étellel és itallal**

Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

### **Terhesség és szoptatás**

#### **Terhesség**

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes vagy teherbe eshet. Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba az Aprovel szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Aprovel helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

#### **Szoptatás**

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem valószínű, hogy az Aprovel befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy



gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnél jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

**Az Aprovel laktózt tartalmaz.** Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### 3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Az alkalmazás módja**

Az Aprovel **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy az Aprovel szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

- **Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek**  
A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg (két tablettát naponta). Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra (négy tablettát naponta) emelhető.
- **Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek**  
A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél a vesekárosodás kezelésére ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg (négy tablettát naponta).

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezelésben** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

#### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Az Aprovel 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon orvosához.

#### **Ha az előírtnál több Aprovel-t vett be:**

Ha véletlenül több tablettát vett be, azonnal forduljon orvoshoz.

#### **Ha elfelejtette bevenni az Aprovel-t:**

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (bőrkiütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések

irbezartánt szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba az Aprovel szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Az Aprovel-lel kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori(10 betegből 1-nél többet érinthet): ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vérvizsgálat emelkedett káliumszinetet mutathat.
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vérvizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melylel az izmok és a szív funkcióját mérik (kreatinin kináz enzim). Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegségeknél fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvértestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.

Az Aprovel forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az ízérzés zavara, fülszűrés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vérlemezkék számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis véregek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), és súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk). Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz az Aprovel

- A készítmény hatóanyaga az irbezartán. Az Aprovel 75 mg tabletta 75 mg irbezartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, titán-dioxid (E171), makrogol 3000, karnauba pálmaviasz. Lásd 2 pont „Az Aprovel laktózt tartalmaz”.

### Milyen az Aprovel külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Aprovel 75 mg filmtabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2871 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

Az Aprovel 75 mg filmtabletta 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 filmtablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszerelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

### Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### 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

**Eesti**

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

**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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**  
**Aprovel 150 mg filmtabletta**  
irbezartán

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Aprovel az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. Az Aprovel megakadályozza az angiotenzin-II kötődését e receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. Az Aprovel lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

Az Aprovel-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- a vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

**2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt**

**Ne szedje az Aprovel -t:**

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Aprovel-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirenhatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Aprovel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**
- ha Ön az Aprovel-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja,- ez esetben orvosa rendszeresen vérérvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.
- ha **műtétje lesz** (sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt** áll,

- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
  - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
  - aliszkiren.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

### **Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

### **Egyéb gyógyszerek és az Aprovel**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirent szed (Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt)..

**Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:**

- káliumpótlók
- káliumot tartalmazó sópótlók
- káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtók)
- lítiumot tartalmazó gyógyszerek

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezartán hatása csökkenhet.

### **Az Aprovel egyidejű bevétele étellel és itallal**

Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

### **Terhesség és szoptatás**

#### **Terhesség**

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba az Aprovel szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Aprovel helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

#### **Szoptatás**

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**  
Nem valószínű, hogy az Aprovel befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnél jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

**Az Aprovel laktózt tartalmaz.** Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Az alkalmazás módja**

Az Aprovel **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy az Aprovel szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

- **Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek**  
A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg. Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra (két tablettát naponta) emelhető.
- **Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek**  
A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél a vesekárosodás kezelésére ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg (két tablettát naponta).

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezélsben** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

#### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Az Aprovel 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon orvosához.

#### **Ha az előírtnál több Aprovel-t vett be:**

Ha véletlenül több tablettát vett be, azonnal forduljon orvoshoz.

#### **Ha elfelejtette bevenni az Aprovel-t:**

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (bőrkiütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések irbezartánt szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba az Aprovel szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Az Aprovel-lel kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori 10 betegből 1-nél többet érinthet: ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vérvizsgálat emelkedett káliumszinetet mutathat.
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vérvizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melyel az izmok és a szív funkcióját mérik (kreatinin kináz enzim). Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegségeknél fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvértestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.

Az Aprovel forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az érzés zavara, fülcengés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vérlemezkék számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis véregek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), és súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk). Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.



Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Aprovel**

- A készítmény hatóanyaga az irbezartán. Az Aprovel 150 mg tabletta 150 mg irbezartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, titán-dioxid (E171), makrogol 3000, karnauba pálmaviasz. Lásd 2 pont „Az Aprovel laktózt tartalmaz”.

### **Milyen az Aprovel külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

Az Aprovel 150 mg filmtabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2872 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

Az Aprovel 150 mg filmtabletta 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 filmtablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszerelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### **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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

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

**Norge**

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

**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

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

**United Kingdom**

Sanofi

Tel: +44 (0) 845 372 7101

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**  
**Aprovel 300 mg filmtabletta**  
irbezartán

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Aprovel az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. Az Aprovel megakadályozza az angiotenzin-II kötődését e receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. Az Aprovel lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

Az Aprovel-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- a vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

**2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt**

**Ne szedje az Aprovel -t:**

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra vagy az Aprovel egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Aprovel-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkiren hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap..

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Aprovel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**
- ha Ön az Aprovel-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja,- ez esetben orvosa rendszeresen vérérvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.
- ha **műtétje lesz** (sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt** áll,
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:

- ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
- aliszkiren.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérében.

Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

### **Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

### **Egyéb gyógyszerek és az Aprovel**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirent szed (Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

**Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:**

- káliumpótlók
- káliumot tartalmazó sópótlók
- káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtók)
- lítiumot tartalmazó gyógyszerek

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezartán hatása csökkenhet.

### **Az Aprovel egyidejű bevétele étellel és itallal**

Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

### **Terhesség és szoptatás**

#### **Terhesség**

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba az Aprovel szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Aprovel helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

#### **Szoptatás**

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**  
Nem valószínű, hogy az Aprovel befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnél jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

**Az Aprovel laktózt tartalmaz.** Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Az alkalmazás módja**

Az Aprovel **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy az Aprovel szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

- **Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek**  
A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg. Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra emelhető.
- **Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek**  
A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknek a vesekárosodás kezelésére ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg.

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezélsben** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

#### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Az Aprovel 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon orvosához.

#### **Ha az előírtnál több Aprovel-t vett be:**

Ha véletlenül több tablettát vett be, azonnal forduljon orvoshoz.

#### **Ha elfelejtette bevenni az Aprovel-t:**

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (bőrkiütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések irbezartánt szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba az Aprovel szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Az Aprovel-lel kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet): ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vérvizsgálat emelkedett káliumszinetet mutathat.
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vérvizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melyel az izmok és a szív funkcióját mérik (kreatinin kináz enzim). Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegségeknél fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvértestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.

Az Aprovel forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az érzés zavara, fülcengés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vérlemezkék számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis véregek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), és súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk). Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Aprovel**

- A készítmény hatóanyaga az irbezartán. Az Aprovel 300 mg tabletta 300 mg irbezartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, titán-dioxid (E171), makrogol 3000, karnauba pálmaviasz. Lásd 2 pont „Az Aprovel laktózt tartalmaz”.

### **Milyen az Aprovel külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

Az Aprovel 300 mg filmtabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2873 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

Az Aprovel 300 mg filmtabletta 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 filmtablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszerelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### **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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

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

**Norge**

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

**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

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

**United Kingdom**

Sanofi

Tel: +44 (0) 845 372 7101

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.