

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 75 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 75 mg irbesartanu.

Pomocná látka so známym účinkom: 15,37 mg monohydrátu laktózy v jednej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Biele až sivobiele, bikonvexné a oválne, s vytláčeným srdcom na jednej strane a číslom 2771 vyrytým na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aprovel je indikovaný na liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Tiež je indikovaný na liečbu ochorenia obličiek u dospelých pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2.typu ako súčasť antihypertenzívneho liekového režimu (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Obvyklá odporúčaná počiatočná a udržiavacia dávka je 150 mg raz denne, užitá s jedlom alebo bez jedla. Aprovel v dávke 150 mg raz denne poskytuje lepšiu 24 hodinovú kontrolu krvného tlaku ako 75 mg. O začatí liečby so 75 mg možno uvažovať najmä u hemodialyzovaných pacientov a u starších ľudí nad 75 rokov.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dávkou 150 mg raz denne je možné dávku Aprovelu zvýšiť na 300 mg alebo pridať iné antihypertenzívum (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Preukázalo sa, že pridanie diuretika, ako napríklad hydrochlorotiazidu, k Aprovelu má aditívny účinok (pozri časť 4.5).

U pacientov s hypertenziou a diabetom 2.typu sa liečba má začať dávkou 150 mg irbesartanu raz denne a postupne sa má zvyšovať na 300 mg raz denne, čo predstavuje preferovanú udržiavaciu dávku pri liečbe ochorení obličiek.

Renálny benefit Aprovelu u pacientov s hypertenziou a diabetom 2.typu bol preukázaný v štúdiách, v ktorých sa irbesartan užíval súčasne s inými antihypertenzívami, ak bol potrebný na dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebné upravovať dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časť 4.4) sa má zvažovať nižšia úvodná dávka (75 mg).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie. Nie sú klinické skúsenosti s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Starší pacienti

U pacientov starších ako 75 rokov je možné uvažovať o úvodnej dávke 75 mg, zvyčajne však nie je potrebné dávkovanie u starších ľudí upravovať.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Aprovelu u detí vo veku od 0 do 18 rokov nebola skúmaná. Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2 ale nie je možné urobiť žiadne odporúčania pri dávkovaní.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Súbežné užívanie Aprovelu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Deplécia intravaskulárneho objemu: symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo zvracaní. Tieto stavy by sa mali korigovať pred podaním Aprovelu.

Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení liekmi ovplyvňujúcimi renín-angiotenzín-aldosterónový systém. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Aprovelom, podobný účinok sa pri antagonistoch receptorov angiotenzínu-II dá predpokladať.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Aprovel používa u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Aprovelu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

Hypertenzní pacienti s diabetom 2. typu a ochorením obličiek: účinky irbesartanu na výskyt renálnych a kardiovaskulárnych príhod neboli rovnaké u všetkých podskupín podrobených analýze, ktorá sa uskutočnila v rámci štúdie u pacientov s pokročilým ochorením obličiek. Obzvlášť sa účinky javili ako menej priaznivé u žien a u jedincov inej ako bielej rasy (pozri časť 5.1).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS): preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za

absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne užívať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Hyperkaliémia: ako pri terapii inými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, počas liečby s Aprovelom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, obzvlášť pri renálnom poškodení, vrátane zjavnej proteinúrie spôsobenej diabetickým ochorením obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní. U rizikových pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s Aprovelom (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča užívať Aprovel.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlejšej cievnej mozgovej príhode.

Tak, ako to bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, irbesartan a iní antagonisti angiotenzínu sú evidentne menej účinní pri znížení krvného tlaku u ľudí čiernej pleti než u príslušníkov iných rás, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii nízko-renínovej hypertenzie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

Gravidita: antagonisti receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pediatrická populácia: irbesartan bol skúmaný v pediatrickej populácii vo veku 6 až 16 rokov, ale súčasné údaje sú nedostatočné aby dokázali rozšírenie použitia u detí, kým budú dostupné ďalšie údaje (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

Laktóza: Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Diuretiká a iné antihypertenzíva: iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzné účinky irbesartanu; avšak Aprovel bol bezpečne podávaný s inými antihypertenzívami, akými sú betablokátory, dlhodobopôsobiace blokátory kalciových kanálov a tiazidové diuretiká. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik môže viesť k objemovej deplécii a riziko hypotenzie sa zvyšuje v prípade úvodnej terapie Aprovelom (pozri časť 4.4).

Lieky obsahujúce aliskiren alebo inhibítory ACE: údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Náhrady draslíka a draslík šetriace diuretiká: na základe skúseností s užívaním iných liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, súčasné podávanie draslík šetriacich diuretik, náhrad draslíka, substitúcia solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín), môže viesť k zvýšeniu hladiny sérového draslíka a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lítium: pri súčasnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zaznamenané reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity. Podobné účinky s irbesartanom boli doteraz veľmi zriedkavo zaznamenané. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisty angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršenia renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a potom po zahájení sprievodnej terapie sa musí zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukoronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarinom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podaním irbesartanu zmenená.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu-II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia AIIRA liečbe indukuje počas druhého a tretieho trimestra gravidity humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Aprovelu počas dojčenia, Aprovel sa neodporúča užívať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebo-kontrolovaných štúdiách s hypertenziou nebol rozdiel v celkovom výskyte nežiaducich účinkov medzi skupinami na irbesartane (56,2%) a placebe (56,5%). Ukončenie terapie vzhľadom na nejaký klinický alebo laboratórny nežiaduci účinok malo nižší výskyt u pacientov liečených irbesartanom (3,3%) ako placebom liečených pacientov (4,5%). Výskyt nežiaducich účinkov nesúvisel s dávkou (v rozmedzí odporúčenej dávky), pohlavím, vekom, rasou alebo dĺžkou liečby.

U diabetických pacientov s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa ortostatický závrat alebo ortostatická hypotenzia vyskytli u 0,5% pacientov (t.j. menej často) ale prevyšujú placebo.

Nasledujúca tabuľka prezentuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v placebo-kontrolovaných štúdiách, v ktorých 1 965 hypertenzných pacientov užívalo irbesartan. Údaje označené hviezdíčkom (*) sa vzťahujú na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli navyše u > 2% diabetických hypertenzných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou a ktoré prevyšovali placebo.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovných konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tiež sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené z postmarketingových skúseností. Nežiaduce reakcie sú získané zo spontánnych hlásení.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Neznáme: trombocytopenia

Poruchy imunitného systému

Neznáme: hypersenzitívne reakcie ako sú angioedém, vyrážka, urtikária, anafylaktická reakcia, anafylaktický šok

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: hyperkaliémia

Poruchy nervového systému

Časté: závrat, ortostatický závrat*
Neznáme: vertigo, bolesť hlavy

Poruchy ucha a labyrintu

Neznáme: tinnitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: tachykardia

Poruchy ciev

Časté: ortostatická hypotenzia*
Menej časté: sčervenanie pokožky

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea/vracanie
Menej časté: hnačka, dyspepsia/pyróza
Neznáme: porucha chuti

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: žltáčka
Neznáme: hepatitída, abnormálna funkcia pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme: leukocytoklastická vaskulitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: muskuloskeletálna bolesť*

Neznáme: artralgia, myalgia (v niektorých prípadoch spájaná so zvýšenými plazmatickými hladinami kreatínkinázy), svalové kŕče

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme: porušená funkcia obličiek zahŕňajúca prípady obličkového zlyhania u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: sexuálna dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: únava

Menej časté: bolesť na hrudníku

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Veľmi časté: Hyperkaliémia* sa vyskytla častejšie u diabetických pacientov liečených irbesartanom než placebom. U diabetických pacientov s hypertenziou s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 29,4% pacientov v skupine na irbesartane v dávke 300 mg a u 22% pacientov v skupine na placebe. U diabetických pacientov s hypertenziou s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 46,3% pacientov v skupine na irbesartane a 26,3% pacientov v skupine na placebe.

Časté: významné zvýšenia plazmatickej kreatínkinázy boli často pozorované u jedincov liečených irbesartanom (1,7%). Žiadne z týchto zvýšení nebolo spojené s identifikovateľnými klinickými muskuloskeletálnymi udalosťami. U 1,7% hypertenzných pacientov s pokročilým diabetickým ochorením obličiek liečených irbesartanom sa vyskytol pokles hemoglobínu*, ktorý nebol klinicky významný.

Pediatrická populácia

V randomizovanom skúšaní 318 hypertenzívnych detí a mladistvých vo veku od 6 do 16 rokov sa vyskytli nasledujúce nežiaduce reakcie v 3 týždňovej dvojito zaslepenej fáze: bolesť hlavy (7,9%), hypotenzia (2,2%), závrat (1,9%), kašeľ (0,9%). V 26 týždňovom otvorenom období tohto skúšania sa najčastejšie vyskytli laboratórne abnormality ako zvýšenie kreatinínu (6,5%) a zvýšenie hodnôt CK o 2% u detských príjemcov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s dospelými osobami, vystavenými dávkam až do 900 mg/deň počas 8 týždňov, neodhalili žiadnu toxicitu. Ako najpravdepodobnejšie prejavy predávkovania sa predpokladajú hypotenzia a tachykardia; môže sa vyskytnúť aj bradykardia. O liečbe predávkovania Aprovelom nie sú dostupné špecifické informácie. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri predávkovaní môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty Angiotenzínu-II, samotné.

ATC kód: C09C A04.

Mechanizmus účinku

Irbesartan je účinný, po perorálnom užití aktívny selektívny antagonista receptora angiotenzínu-II (typ AT₁). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT₁ receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT₁) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka. Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Klinická účinnosť

Hypertenzia

Irbesartan znižuje tlak krvi s minimálnou zmenou srdcovej frekvencie. Zníženie tlaku krvi je dávkovo závislé s tendenciou smerovať k plateau pri dávkach nad 300 mg raz denne. Dávky 150-300 mg raz denne znižujú tlak krvi v sediacej alebo ležiacej polohe v najnižšom bode účinku (t.j. 24 hodín po podaní) v priemere o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) viac ako placebo.

Vrchol poklesu krvného tlaku sa dosiahne do 3-6 hodín po užití a antihypertenzný účinok pretrváva aspoň 24 hodín. Po 24 hodinách bola redukcia krvného tlaku pri odporúčaných dávkach 60-70% maximálnej diastolickej a systolickej odpovede. Najnižšia a priemerná odpoveď po 24 hodinách pri dávke 150 mg raz denne bola podobná, ako pri tej istej celkovej dávke podanej v dvoch denných dávkach.

Evidentné zníženie krvného tlaku Aprovelom nastane do 1-2 týždňov, s maximálnym účinkom do 4-6 týždňov po začiatku liečby. Počas dlhodobej liečby antihypertenzívny účinok pretrváva. Po prerušení liečby sa krvný tlak postupne vracia k pôvodným hodnotám. Rebound fenomén hypertenzie nebol pozorovaný.

Tiazidové diuretiká majú pri liečbe irbesartanom aditívny účinok na zníženie krvného tlaku. U pacientov nedostatočne kontrolovaných samotným irbesartanom vedie prídanie nízkej dávky hydrochlorotiazidu (12,5 mg) raz denne k irbesartanu k ďalšej redukcii tlaku krvi v najnižšom bode účinku o 7-10/3-6 mm Hg (systolický/diastolický) v porovnaní s placebom.

Účinnosť Aprovelu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak, ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, pacienti čiernej pleti s hypertenziou odpovedali na monoterapiu irbesartanom v menšej miere. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlorotiazidu (napr. 12,5 mg denne), antihypertenzívna odpoveď sa u pacientov čiernej pleti približuje účinku u beloškých pacientov.

Irbesartan nemá klinicky významný účinok na koncentráciu kyseliny močovej v sére alebo na sekréciu kyseliny močovej močom.

Pediatrická populácia

Zníženie krvného tlaku s 0,5 mg/kg (nížkymi), 1,5 mg/kg (strednými) a 4,5 mg/kg (vysokými) cieľovými titrovanými dávkami irbesartanu sa pozorovalo u 318 hypertenzívnych alebo rizikových

(diabetických, rodinná anamnéza hypertenzie) detí a mladistvých vo veku 6 až 16 rokov počas trojtýždňového obdobia. Na konci troch týždňov bolo priemerné zníženie z pôvodných hodnôt v primárnej účinnosti kolísavé, ustálený systolický krvný tlak (SeSBP) bol 11,7 mmHg (nízka dávka), 9,3 mmHg (stredná dávka), 13,2 mmHg (vysoká dávka). Medzi týmito dávkami nie je zrejmy signifikantný rozdiel. Dosiadnutá priemerná zmena ustáleného diastolického krvného tlaku (SeDBP) bola nasledovná: 3,8 mmHg (nízka dávka), 3,2 mmHg (stredná dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). Počas nasledujúceho dvojtýždňového obdobia boli pacienti randomizovaní buď na liečivo, alebo placebo, pacienti užívajúci placebo mali zvýšenie 2,4 a 2,0 mmHg u SeSBP a SeDBP v porovnaní s +0,1 a -0,3 mmHg zmenami u týchto všetkých dávok irbesartanu (pozri časť 4.2).

Hypertenzia a diabetes 2. typu s ochorením obličiek

Štúdia „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)“ ukazuje, že irbesartan znižuje progresiu ochorenia obličiek u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou. IDNT bola dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia sledujúca morbiditu a mortalitu, ktorá porovnávala Aprovel, amlodipín a placebo. Štúdie sa zúčastnilo 1715 hypertenzných pacientov s diabetom 2. typu, proteinúriou ≥ 900 mg/deň a hladinou kreatinínu v sére 1,0-3,0 mg/dl, u ktorých sa skúmali dlhodobé účinky (v priemere 2,6 roka) Aprovelu na progresiu ochorenia obličiek a celkovú mortalitu. Pacientom bol titrovaný Aprovel v dávke od 75 mg až po udržiavaciu dávku 300 mg, amlodipín od 2,5 mg do 10 mg alebo placebo podľa tolerancie. Pacientom zo všetkých liečených skupín boli typicky podané 2 až 4 antihypertenzíva (napr. diuretiká, betablokátory, alfablokátory), z dôvodu dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku $\leq 135/85$ mmHg alebo redukcie systolického tlaku o 10 mmHg, ak boli východiskové hodnoty > 160 mmHg. Cieľové hodnoty krvného tlaku dosiahlo v placebo skupine šesťdesiat percent (60%) pacientov, zatiaľ čo v irbesartanovej a v amlodipínovej skupine bola táto hodnota dosiahnutá u 76% a 78%. Irbesartan významne znížil relatívne riziko výskytu primárneho kombinovaného koncového ukazovateľa, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne štádium ochorenia obličiek (ESRD) alebo celkovej mortality. Približne 33% pacientov v skupine liečenej irbesartanom dosiahlo primárny renálny kombinovaný ukazovateľ v porovnaní s 39% a 41% pacientov v placebovej a amlodipínom liečenej skupine [20% redukcia relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,024$) a 23% redukcia relatívneho rizika v porovnaní s amlodipínom ($p = 0,006$)]. Ak boli jednotlivé komponenty primárneho koncového ukazovateľa analyzované samostatne, nebol pozorovaný účinok na celkovú mortalitu, avšak na druhej strane bol pozorovaný pozitívny trend v znížení ESRD a významné zníženie zdvojnásobenia hladín kreatinínu v sére.

Liečebný efekt bol posudzovaný v podskupinách rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku, dĺžky trvania diabetu, východiskových hodnôt krvného tlaku, sérového kreatinínu a miery exkrécie albumínu. V ženskej a podskupine pacientov čiernej pleti, ktoré z celkovej populácie zúčastňujúcej sa štúdie predstavovali 32% a 26%, renálny benefit nebol zrejmy, hoci sa pri hodnotení intervalov spoľahlivosti nedal úplne vylúčiť. Čo sa týka sekundárneho koncového ukazovateľa, výskytu fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, nebol v celej sledovanej populácii medzi tromi skupinami pozorovaný žiadny rozdiel. V irbesartanovej skupine bol však pozorovaný zvýšený výskyt nefatálneho IM u žien a znížený výskyt nefatálneho IM u mužov oproti placebo. Zvýšený výskyt nefatálneho IM a cievej mozgovej príhody bol pozorovaný u žien liečených irbesartanom oproti liečbe amlodipínom. V celkovej populácii sa znížil počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhania. Pre tieto zistenia u žien sa nenašlo žiadne primerané vysvetlenie.

Štúdia „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)“ ukazuje, že irbesartan v dávke 300 mg oddaľuje progresiu mikroalbuminúrie do zjavnej proteinúrie. IRMA 2 bola placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia sledujúca morbiditu, ktorej sa zúčastnilo 590 pacientov s diabetom 2. typu, mikroalbuminúriou (30-300 mg/deň) a normálnou funkciou obličiek (hodnota kreatinínu v sére $\leq 1,5$ mg/dl u mužov a $\leq 1,1$ mg/dl u žien). Štúdia skúmala dlhodobé účinky (2 roky) Aprovelu na progresiu mikroalbuminúrie do klinickej (zjavnej) proteinúrie (miera exkrécie močového albumínu (UAER) > 300 mg/deň a zvýšenie v UAER najmenej o 30% od východiskovej hodnoty). Cieľová hodnota krvného tlaku bola $\leq 135/85$ mmHg. Ďalšie antihypertenzíva (s vylúčením ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu-II a kalciových blokátorov dihydropyridínového typu) boli pridané podľa potreby na dosiahnutie cieľovej hodnoty krvného tlaku. Vo všetkých liečebných skupinách boli dosiahnuté podobné hodnoty

krvného tlaku, v skupine liečenej irbesartanom s dávkou 300 mg dosiahlo sledovaný ukazovateľ klinickej proteinúrie menej jedincov (5,2%) ako v skupine s placebom (14,9%) alebo irbesartanom v dávke 150 mg (9,7%), čo predstavuje 70% zníženie relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,0004$) v prípade vyššej dávky. Počas prvých troch mesiacov liečby nebolo pozorované sprievodné zlepšenie glomerulárnej filtrácie (GFR). Spomalenie progresie do klinickej proteinúrie bolo zjavné už v prvých troch mesiacoch a pokračovalo počas nasledujúcich 2 rokov. Regresia k normoalbuminúrii (< 30 mg/deň) sa oveľa častejšie vyskytovala v skupine s Aprovelom 300 mg (34%), v porovnaní so skupinou s placebom (21%).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II. Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú užívať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom užití sa irbesartan dobre absorbuje: štúdie absolútnej biologickej dostupnosti ukázali hodnoty približne 60-80%. Súčasný príjem potravy biologickú dostupnosť irbesartanu významne neovplyvňuje.

Distribúcia

Väzba na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem je 53-93 litrov.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značenom ^{14}C , 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripočítať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni konjugáciou s kyselinou glukurónovou a oxidáciou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartan glukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má zanedbateľný efekt.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg (dvojnásobok maximálnej odporúčanej dávky); mechanizmus je neznámy. Maximum plazmatickej koncentrácie sa dosiahne 1,5-2 hodiny po perorálnom podaní. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní od začiatku dávkovania raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdií bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa však významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávky potrebná.

Eliminácia

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žlčou aj obličkami. Po perorálnom alebo i.v. podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči, zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sa vylúčili močom ako nezmenený irbesartan.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika irbesartanu sa hodnotila u 23 hypertenzívnych detí po podaní jednotlivej alebo viacnásobnej dennej dávky irbesartanu (2 mg/kg) až do maximálnej dennej dávky 150 mg počas štyroch týždňov. Z týchto 23 detí bolo 21 hodnotených na porovnanie farmakokinetiky s dospelými (dvanásť detí bolo viac ako 12 ročných, deväť detí bolo od 6 do 12 rokov). Výsledky poukazujú na to, že pomer C_{max} , AUC a klírnsu bol porovnateľný ako u dospelých pacientov užívajúcich 150 mg irbesartanu denne. Limitovaná akumulácia irbesartanu (18%) v plazme sa pozorovala po opakovaní jednej dennej dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené.

Nie sú klinické skúsenosti s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu), ktoré sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Terapeutické dávky irbesartanu u ľudí nespôsobujú relevantnú hyperpláziu/hypertrofiu renálnych juxtaglomerulárnych buniek.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite.

Aj napriek tomu, že v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov irbesartan pri perorálnych dávkach spôsoboval parentálnu toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/deň), vrátane úmrtnosti pri najvyššej dávke, fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené. Neboli pozorované žiadne významné vplyvy na počet žltých teliesok, implantáty alebo živé plody. Irbesartan neovplyvnil prežitie, vývoj alebo reprodukciu potomstva. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodný toxický účinok (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánný edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá rezorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Magnéziumstearát
Kolooidný hydratovaný oxid kremičitý
Predželatínovaný kukuričný škrob
Poloxamér 188

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatulky obsahujúce 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.
Škatulky obsahujúce 28 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatulky obsahujúce 56 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatulky obsahujúce 98 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatulky obsahujúce 56 x 1 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávok

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. august 1997
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. august 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 150 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 150 mg irbesartanu.

Pomocná látka so známym účinkom: 30,75 mg monohydrátu laktózy v jednej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Biele až sivobiele, bikonvexné a oválne, s vytláčeným srdcom na jednej strane a číslom 2772 vyrytým na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aprovel je indikovaný na liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Tiež je indikovaný na liečbu ochorenia obličiek u dospelých pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2.typu ako súčasť antihypertenzívneho liekového režimu (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Obvyklá odporúčaná počiatočná a udržiavacia dávka je 150 mg raz denne, užitá s jedlom alebo bez jedla. Aprovel v dávke 150 mg raz denne poskytuje lepšiu 24 hodinovú kontrolu krvného tlaku ako 75 mg. O začatí liečby so 75 mg možno uvažovať najmä u hemodialyzovaných pacientov a u starších ľudí nad 75 rokov.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dávkou 150 mg raz denne je možné dávku Aprovelu zvýšiť na 300 mg alebo pridať iné antihypertenzívum (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Preukázalo sa, že pridanie diuretika, ako napríklad hydrochlorotiazidu, k Aprovelu má aditívny účinok (pozri časť 4.5).

U pacientov s hypertenziou a diabetom 2.typu sa liečba má začať dávkou 150 mg irbesartanu raz denne a postupne sa má zvyšovať na 300 mg raz denne, čo predstavuje preferovanú udržiavaciu dávku pri liečbe ochorení obličiek.

Renálny benefit Aprovelu u pacientov s hypertenziou a diabetom 2.typu bol preukázaný v štúdiách, v ktorých sa irbesartan užíval súčasne s inými antihypertenzívami, ak bol potrebný na dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebné upravovať dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časť 4.4) sa má zvažovať nižšia úvodná dávka (75 mg).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie. Nie sú klinické skúsenosti s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Starší pacienti

U pacientov starších ako 75 rokov je možné uvažovať o úvodnej dávke 75 mg, zvyčajne však nie je potrebné dávkovanie u starších ľudí upravovať.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Aprovelu u detí vo veku od 0 do 18 rokov nebola skúmaná. Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2 ale nie je možné urobiť žiadne odporúčania pri dávkovaní.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Súbežné užívanie Aprovelu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Deplécia intravaskulárneho objemu: symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo zvracaní. Tieto stavy by sa mali korigovať pred podaním Aprovelu.

Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení liekmi ovplyvňujúcimi renín-angiotenzín-aldosterónový systém. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Aprovelom, podobný účinok sa pri antagonistoch receptorov angiotenzínu-II dá predpokladať.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Aprovel používa u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Aprovelu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

Hypertenzní pacienti s diabetom 2. typu a ochorením obličiek: účinky irbesartanu na výskyt renálnych a kardiovaskulárnych príhod neboli rovnaké u všetkých podskupín podrobených analýze, ktorá sa uskutočnila v rámci štúdie u pacientov s pokročilým ochorením obličiek. Obzvlášť sa účinky javili ako menej priaznivé u žien a u jedincov inej ako bielej rasy (pozri časť 5.1).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS): preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za

absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne užívať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Hyperkaliémia: ako pri terapii inými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, počas liečby s Aprovelom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, obzvlášť pri renálnom poškodení, vrátane zjavnej proteinúrie spôsobenej diabetickým ochorením obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní. U rizikových pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s Aprovelom (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča užívať Aprovel.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlejšej cievnej mozgovej príhode.

Tak, ako to bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, irbesartan a iní antagonisti angiotenzínu sú evidentne menej účinní pri znížení krvného tlaku u ľudí čiernej pleti než u príslušníkov iných rás, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii nízko-renínovej hypertenzie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

Gravidita: antagonisti receptora angiotenzínu-II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pediatrická populácia: irbesartan bol skúmaný v pediatrickej populácii vo veku 6 až 16 rokov, ale súčasné údaje sú nedostatočné aby dokázali rozšírenie použitia u detí, kým budú dostupné ďalšie údaje (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

Laktóza: Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Diuretiká a iné antihypertenzíva: iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzné účinky irbesartanu; avšak Aprovel bol bezpečne podávaný s inými antihypertenzívami, akými sú betablokátory, dlhodobopôsobiace blokátory kalciových kanálov a tiazidové diuretiká. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik môže viesť k objemovej deplécii a riziko hypotenzie sa zvyšuje v prípade úvodnej terapie Aprovelom (pozri časť 4.4).

Lieky obsahujúce aliskiren alebo inhibítory ACE: údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Náhrady draslíka a draslík šetriace diuretiká: na základe skúseností s užívaním iných liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, súčasné podávanie draslík šetriacich diuretik, náhrad draslíka, substitúcia solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín), môže viesť k zvýšeniu hladiny sérového draslíka a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lítium: pri súčasnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zaznamenané reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity. Podobné účinky s irbesartanom boli doteraz veľmi zriedkavo zaznamenané. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisty angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršenia renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a potom po zahájení sprievodnej terapie sa musí zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukoronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarinom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podaním irbesartanu zmenená.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu-II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia AIIRA liečbe indukuje počas druhého a tretieho trimestra gravidity humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Aprovelu počas dojčenia, Aprovel sa neodporúča užívať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebo-kontrolovaných štúdiách s hypertenziou nebol rozdiel v celkovom výskyte nežiaducich účinkov medzi skupinami na irbesartane (56,2%) a placebe (56,5%). Ukončenie terapie vzhľadom na nejaký klinický alebo laboratórny nežiaduci účinok malo nižší výskyt u pacientov liečených irbesartanom (3,3%) ako placebom liečených pacientov (4,5%). Výskyt nežiaducich účinkov nesúvisel s dávkou (v rozmedzí odporúčenej dávky), pohlavím, vekom, rasou alebo dĺžkou liečby.

U diabetických pacientov s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa ortostatický závrat alebo ortostatická hypotenzia vyskytli u 0,5% pacientov (t.j. menej často) ale prevyšujú placebo.

Nasledujúca tabuľka prezentuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v placebo-kontrolovaných štúdiách, v ktorých 1 965 hypertenzných pacientov užívalo irbesartan. Údaje označené hviezdíčkom (*) sa vzťahujú na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli navyše u > 2% diabetických hypertenzných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou a ktoré prevyšovali placebo.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovných konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tiež sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené z postmarketingových skúseností. Nežiaduce reakcie sú získané zo spontánnych hlásení.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Neznáme: trombocytopenia

Poruchy imunitného systému

Neznáme: hypersenzitívne reakcie ako sú angioedém, vyrážka, urtikária, anafylaktická reakcia, anafylaktický šok

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: hyperkaliémia

Poruchy nervového systému

Časté: závrat, ortostatický závrat*
Neznáme: vertigo, bolesť hlavy

Poruchy ucha a labyrintu

Neznáme: tinnitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: tachykardia

Poruchy ciev

Časté: ortostatická hypotenzia*
Menej časté: sčervenanie pokožky

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea/vracanie
Menej časté: hnačka, dyspepsia/pyróza
Neznáme: porucha chuti

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: žltáčka
Neznáme: hepatitída, abnormálna funkcia pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme: leukocytoklastická vaskulitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: muskuloskeletálna bolesť*
Neznáme: artralgia, myalgia (v niektorých prípadoch spájaná so zvýšenými plazmatickými hladinami kreatínkinázy), svalové kŕče

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme: porušená funkcia obličiek zahŕňajúca prípady obličkového zlyhania u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: sexuálna dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: únava

Menej časté: bolesť na hrudníku

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Veľmi časté: Hyperkaliémia* sa vyskytla častejšie u diabetických pacientov liečených irbesartanom než placebo. U diabetických pacientov s hypertenziou s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 29,4% pacientov v skupine na irbesartane v dávke 300 mg a u 22% pacientov v skupine na placebo. U diabetických pacientov s hypertenziou s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 46,3% pacientov v skupine na irbesartane a 26,3% pacientov v skupine na placebo.

Časté: významné zvýšenia plazmatickej kreatínkinázy boli často pozorované u jedincov liečených irbesartanom (1,7%). Žiadne z týchto zvýšení nebolo spojené s identifikovateľnými klinickými muskuloskeletálnymi udalosťami. U 1,7% hypertenzných pacientov s pokročilým diabetickým ochorením obličiek liečených irbesartanom sa vyskytol pokles hemoglobínu*, ktorý nebol klinicky významný.

Pediatrická populácia

V randomizovanom skúšaní 318 hypertenzívnych detí a mladistvých vo veku od 6 do 16 rokov sa vyskytli nasledujúce nežiaduce reakcie v 3 týždňovej dvojito zaslepenej fáze: bolesť hlavy (7,9%), hypotenzia (2,2%), závrat (1,9%), kašeľ (0,9%). V 26 týždňovom otvorenom období tohto skúšania sa najčastejšie vyskytli laboratórne abnormality ako zvýšenie kreatinínu (6,5%) a zvýšenie hodnôt CK o 2% u detských príjemcov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s dospelými osobami, vystavenými dávkam až do 900 mg/deň počas 8 týždňov, neodhalili žiadnu toxicitu. Ako najpravdepodobnejšie prejavy predávkovania sa predpokladajú hypotenzia a tachykardia; môže sa vyskytnúť aj bradykardia. O liečbe predávkovania Aprovelom nie sú dostupné špecifické informácie. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri predávkovaní môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty Angiotenzínu-II, samotné.

ATC kód: C09C A04.

Mechanizmus účinku: irbesartan je účinný, po perorálnom užití aktívny selektívny antagonista receptora angiotenzínu-II (typ AT₁). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT₁ receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT₁) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka. Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Klinická účinnosť

Hypertenzia

Irbesartan znižuje tlak krvi s minimálnou zmenou srdcovej frekvencie. Zníženie tlaku krvi je dávkovo závislé s tendenciou smerovať k plateau pri dávkach nad 300 mg raz denne. Dávky 150-300 mg raz denne znižujú tlak krvi v sediacej alebo ležiacej polohe v najnižšom bode účinku (t.j. 24 hodín po podaní) v priemere o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) viac ako placebo.

Vrchol poklesu krvného tlaku sa dosiahne do 3-6 hodín po užití a antihypertenzný účinok pretrváva aspoň 24 hodín. Po 24 hodinách bola redukcia krvného tlaku pri odporúčaných dávkach 60-70% maximálnej diastolickej a systolickej odpovede. Najnižšia a priemerná odpoveď po 24 hodinách pri dávke 150 mg raz denne bola podobná, ako pri tej istej celkovej dávke podanej v dvoch denných dávkach.

Evidentné zníženie krvného tlaku Aprovelom nastane do 1-2 týždňov, s maximálnym účinkom do 4-6 týždňov po začiatku liečby. Počas dlhodobej liečby antihypertenzívny účinok pretrváva. Po prerušení liečby sa krvný tlak postupne vracia k pôvodným hodnotám. Rebound fenomén hypertenzie nebol pozorovaný.

Tiazidové diuretiká majú pri liečbe irbesartanom aditívny účinok na zníženie krvného tlaku. U pacientov nedostatočne kontrolovaných samotným irbesartanom vedie pridanie nízkej dávky hydrochlorotiazidu (12,5 mg) raz denne k irbesartanu k ďalšej redukcii tlaku krvi v najnižšom bode účinku o 7-10/3-6 mm Hg (systolický/diastolický) v porovnaní s placebom.

Účinnosť Aprovelu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak, ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, pacienti čiernej pleti s hypertenziou odpovedali na monoterapiu irbesartanom v menšej miere. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlorotiazidu (napr. 12,5 mg denne), antihypertenzívna odpoveď sa u pacientov čiernej pleti približuje účinku u beloškých pacientov.

Irbesartan nemá klinicky významný účinok na koncentráciu kyseliny močovej v sére alebo na sekréciu kyseliny močovej močom.

Pediatrická populácia

Zníženie krvného tlaku s 0,5 mg/kg (nizkými), 1,5 mg/kg (strednými) a 4,5 mg/kg (vysokými) cieľovými titrovanými dávkami irbesartanu sa pozorovalo u 318 hypertenzívnych alebo rizikových (diabetických, rodinná anamnéza hypertenzie) detí a mladistvých vo veku 6 až 16 rokov počas trojtýždňového obdobia. Na konci troch týždňov bolo priemerné zníženie z pôvodných hodnôt v primárnej účinnosti kolísavé, ustálený systolický krvný tlak (SeSBP) bol 11,7 mmHg (nízka dávka),

9,3 mmHg (stredná dávka), 13,2 mmHg (vysoká dávka). Medzi týmito dávkami nie je zrejmy signifikantny rozdiel. Dosiadnutá priemerná zmena ustáleného diastolického krvného tlaku (SeDBP) bola nasledovná: 3,8 mmHg (nizka dávka), 3,2 mmHg (stredná dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). Počas nasledujúceho dvojtýždňového obdobia boli pacienti randomizovaní buď na liečivo, alebo placebo, pacienti užívajúci placebo mali zvýšenie 2,4 a 2,0 mmHg u SeSBP a SeDBP v porovnaní s +0,1 a -0,3 mmHg zmenami u týchto všetkých dávok irbesartanu (pozri časť 4.2).

Hypertenzia a diabetes 2. typu s ochorením obličiek

Štúdia „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)“ ukazuje, že irbesartan znižuje progresiu ochorenia obličiek u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou. IDNT bola dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia sledujúca morbiditu a mortalitu, ktorá porovnávala Aprovel, amlodipín a placebo. Štúdie sa zúčastnilo 1715 hypertenzných pacientov s diabetom 2. typu, proteinúriou ≥ 900 mg/deň a hladinou kreatinínu v sére 1,0-3,0 mg/dl, u ktorých sa skúmali dlhodobé účinky (v priemere 2,6 roka) Aprovelu na progresiu ochorenia obličiek a celkovú mortalitu. Pacientom bol titrovaný Aprovel v dávke od 75 mg až po udržiavaciu dávku 300 mg, amlodipín od 2,5 mg do 10 mg alebo placebo podľa tolerancie. Pacientom zo všetkých liečených skupín boli typicky podané 2 až 4 antihypertenzíva (napr. diuretiká, betablokátoary, alfablokátory), z dôvodu dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku $\leq 135/85$ mmHg alebo redukcie systolického tlaku o 10 mmHg, ak boli východiskové hodnoty > 160 mmHg. Cieľové hodnoty krvného tlaku dosiahlo v placebo skupine šesťdesiat percent (60%) pacientov, zatiaľ čo v irbesartanovej a v amlodipínovej skupine bola táto hodnota dosiahnutá u 76% a 78%. Irbesartan významne znížil relatívne riziko výskytu primárneho kombinovaného koncového ukazovateľa, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne štádium ochorenia obličiek (ESRD) alebo celkovej mortality. Približne 33% pacientov v skupine liečenej irbesartanom dosiahlo primárny renálny kombinovaný ukazovateľ v porovnaní s 39% a 41% pacientov v placebovej a amlodipínom liečenej skupine [20% redukcia relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,024$) a 23% redukcia relatívneho rizika v porovnaní s amlodipínom ($p = 0,006$)]. Ak boli jednotlivé komponenty primárneho koncového ukazovateľa analyzované samostatne, nebol pozorovaný účinok na celkovú mortalitu, avšak na druhej strane bol pozorovaný pozitívny trend v znížení ESRD a významné zníženie zdvojnásobenia hladín kreatinínu v sére.

Liečebný efekt bol posudzovaný v podskupinách rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku, dĺžky trvania diabetu, východiskových hodnôt krvného tlaku, sérového kreatinínu a miery exkrécie albumínu. V ženskej a podskupine pacientov čiernej pleti, ktoré z celkovej populácie zúčastňujúcej sa štúdie predstavovali 32% a 26%, renálny benefit nebol zrejmy, hoci sa pri hodnotení intervalov spoľahlivosti nedal úplne vylúčiť. Čo sa týka sekundárneho koncového ukazovateľa, výskytu fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, nebol v celej sledovanej populácii medzi tromi skupinami pozorovaný žiadny rozdiel. V irbesartanovej skupine bol však pozorovaný zvýšený výskyt nefatálneho IM u žien a znížený výskyt nefatálneho IM u mužov oproti placebo. Zvýšený výskyt nefatálneho IM a cievej mozgovej príhody bol pozorovaný u žien liečených irbesartanom oproti liečbe amlodipínom. V celkovej populácii sa znížil počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhania. Pre tieto zistenia u žien sa nenašlo žiadne primerané vysvetlenie.

Štúdia „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)“ ukazuje, že irbesartan v dávke 300 mg oddiaľuje progresiu mikroalbuminúrie do zjavnej proteinúrie. IRMA 2 bola placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia sledujúca morbiditu, ktorej sa zúčastnilo 590 pacientov s diabetom 2. typu, mikroalbuminúriou (30-300 mg/deň) a normálnou funkciou obličiek (hodnota kreatinínu v sére $\leq 1,5$ mg/dl u mužov a $\leq 1,1$ mg/dl u žien). Štúdia skúmala dlhodobé účinky (2 roky) Aprovelu na progresiu mikroalbuminúrie do klinickej (zjavnej) proteinúrie (miera exkrécie močového albumínu (UAER) > 300 mg/deň a zvýšenie v UAER najmenej o 30% od východiskovej hodnoty). Cieľová hodnota krvného tlaku bola $\leq 135/85$ mmHg. Ďalšie antihypertenzíva (s vylúčením ACE inhibítoary, antagonistov receptorov angiotenzínu-II a kalciových blokátory dihydropyridínového typu) boli pridané podľa potreby na dosiahnutie cieľovej hodnoty krvného tlaku. Vo všetkých liečebných skupinách boli dosiahnuté podobné hodnoty krvného tlaku, v skupine liečenej irbesartanom s dávkou 300 mg dosiahlo sledovaný ukazovateľ klinickej proteinúrie menej jedincov (5,2%) ako v skupine s placebo (14,9%) alebo irbesartanom v dávke 150 mg (9,7%), čo predstavuje 70% zníženie relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,0004$)

v prípade vyššej dávky. Počas prvých troch mesiacov liečby nebolo pozorované sprievodné zlepšenie glomerulárnej filtrácie (GFR). Spomalenie progresie do klinickej proteinúrie bolo zjavné už v prvých troch mesiacoch a pokračovalo počas nasledujúcich 2 rokov. Regresia k normoalbuminúrii (< 30 mg/deň) sa oveľa častejšie vyskytovala v skupine s Aprovelom 300 mg (34%), v porovnaní so skupinou s placebom (21%).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II. Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú užívať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorm ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom užití sa irbesartan dobre absorbuje: štúdie absolútnej biologickej dostupnosti ukázali hodnoty približne 60-80%. Súčasný príjem potravy biologickú dostupnosť irbesartanu významne neovplyvňuje.

Distribúcia

Väzba na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem je 53-93 litrov.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značenom ¹⁴C, 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripočítať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni konjugáciou s kyselinou glukurónovou a oxidáciou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartan glukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má zanedbateľný efekt.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg

(dvojnásobok maximálnej odporúčanej dávky); mechanizmus je neznámy. Maximum plazmatickej koncentrácie sa dosiahne 1,5-2 hodiny po perorálnom podaní. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní od začiatku dávkovania raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdií bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa však významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávky potrebná.

Eliminácia

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľučou aj obličkami. Po perorálnom alebo i.v. podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči, zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sa vylúčilo močom ako nezmenený irbesartan.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika irbesartanu sa hodnotila u 23 hypertenzívnych detí po podaní jednotlivej alebo viacnásobnej dennej dávky irbesartanu (2 mg/kg) až do maximálnej dennej dávky 150 mg počas štyroch týždňov. Z týchto 23 detí bolo 21 hodnotených na porovnanie farmakokinetiky s dospelými (dvanásť detí bolo viac ako 12 ročných, deväť detí bolo od 6 do 12 rokov). Výsledky poukazujú na to, že pomer C_{max} , AUC a klírnsu bol porovnateľný ako u dospelých pacientov užívajúcich 150 mg irbesartanu denne. Limitovaná akumulácia irbesartanu (18%) v plazme sa pozorovala po opakovaní jednej dennej dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Porucha funkcie pečene:

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené.

Nie sú klinické skúsenosti s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu), ktoré sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Terapeutické dávky irbesartanu u ľudí nespôsobujú relevantnú hyperpláziu/hypertrofiu renálnych juxtaglomerulárnych buniek.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite.

Aj napriek tomu, že v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov irbesartan pri perorálnych dávkach spôsoboval parentálnu toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/deň), vrátane úmrtnosti pri najvyššej dávke, fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené. Neboli pozorované žiadne významné vplyvy na počet žltých teliesok, implantáty alebo živé plody. Irbesartan neovplyvnil prežitie, vývoj alebo reprodukciu potomstva. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodný toxický účinok (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánný edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá rezorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Magnéziumstearát
Koloidný hydratovaný oxid kremičitý
Predželatínovaný kukuričný škrob
Poloxamér 188

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľky obsahujúce 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.
Škatuľky obsahujúce 28 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľky obsahujúce 56 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľky obsahujúce 98 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľky obsahujúce 56 x 1 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávky

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. august 1997
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. august 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 300 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 300 mg irbesartanu.

Pomocná látka so známym účinkom: 61,50 mg monohydrátu laktózy v jednej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Biele až sivobiele, bikonvexné a oválne, s vytláčeným srdcom na jednej strane a číslom 2773 vyrytým na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aprovel je indikovaný na liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Tiež je indikovaný na liečbu ochorenia obličiek u dospelých pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2.typu ako súčasť antihypertenzívneho liekového režimu (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Obvyklá odporúčaná počiatočná a udržiavacia dávka je 150 mg raz denne, užitá s jedlom alebo bez jedla. Aprovel v dávke 150 mg raz denne poskytuje lepšiu 24 hodinovú kontrolu krvného tlaku ako 75 mg. O začatí liečby so 75 mg možno uvažovať najmä u hemodialyzovaných pacientov a u starších ľudí nad 75 rokov.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dávkou 150 mg raz denne je možné dávku Aprovelu zvýšiť na 300 mg alebo pridať iné antihypertenzívum (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Preukázalo sa, že pridanie diuretika, ako napríklad hydrochlorotiazidu, k Aprovelu má aditívny účinok (pozri časť 4.5).

U pacientov s hypertenziou a diabetom 2.typu sa liečba má začať dávkou 150 mg irbesartanu raz denne a postupne sa má zvyšovať na 300 mg raz denne, čo predstavuje preferovanú udržiavaciu dávku pri liečbe ochorení obličiek.

Renálny benefit Aprovelu u pacientov s hypertenziou a diabetom 2.typu bol preukázaný v štúdiách, v ktorých sa irbesartan užíval súčasne s inými antihypertenzívami, ak bol potrebný na dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebné upravovať dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časť 4.4) sa má zväziť nižšia úvodná dávka (75 mg).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie. Nie sú klinické skúsenosti s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Starší pacienti

U pacientov starších ako 75 rokov je možné uvažovať o úvodnej dávke 75 mg, zvyčajne však nie je potrebné dávkovanie u starších ľudí upravovať.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Aprovelu u detí vo veku od 0 do 18 rokov nebola skúmaná. Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2 ale nie je možné urobiť žiadne odporúčania pri dávkovaní.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Súbežné užívanie Aprovelu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Deplécia intravaskulárneho objemu: symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo zvracaní. Tieto stavy by sa mali korigovať pred podaním Aprovelu.

Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárne funkčnej obličky, ak sú liečení liekmi ovplyvňujúcimi renín-angiotenzín-aldosterónový systém. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Aprovelom, podobný účinok sa pri antagonistoch receptorov angiotenzínu-II dá predpokladať.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Aprovel používa u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Aprovelu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

Hypertenzní pacienti s diabetom 2. typu a ochorením obličiek: účinky irbesartanu na výskyt renálnych a kardiovaskulárnych príhod neboli rovnaké u všetkých podskupín podrobených analýze, ktorá sa uskutočnila v rámci štúdie u pacientov s pokročilým ochorením obličiek. Obzvlášť sa účinky javili ako menej priaznivé u žien a u jedincov inej ako bielej rasy (pozri časť 5.1).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS): preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne užívať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Hyperkaliémia: ako pri terapii inými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, počas liečby s Aprovelom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, obzvlášť pri renálnom poškodení, vrátane zjavnej proteinúrie spôsobenej diabetickým ochorením obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní. U rizikových pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s Aprovelom (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča užívať Aprovel.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

Tak, ako to bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, irbesartan a iní antagonisti angiotenzínu sú evidentne menej účinní pri znížení krvného tlaku u ľudí čiernej pleti než u príslušníkov iných rás, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii nízko-reninovej hypertenzie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

Gravidita: antagonisti receptora angiotenzínu-II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pediatrická populácia: irbesartan bol skúmaný v pediatickej populácii vo veku 6 až 16 rokov, ale súčasné údaje sú nedostatočné aby dokázali rozšírenie použitia u detí, kým budú dostupné ďalšie údaje (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

Laktóza: Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Diuretiká a iné antihypertenzíva: iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzné účinky irbesartanu; avšak Aprovel bol bezpečne podávaný s inými antihypertenzívami, akými sú betablokátory, dlhodobo pôsobiace blokátory kalciových kanálov a tiazidové diuretiká. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziko hypotenzie sa zvyšuje v prípade úvodnej terapie Aprovelom (pozri časť 4.4).

Lieky obsahujúce aliskiren alebo inhibítory ACE: údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich

udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Náhrady draslíka a draslík šetriace diuretiká: na základe skúseností s užívaním iných liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, súčasné podávanie draslík šetriacich diuretík, náhrad draslíka, substitúcia solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín), môže viesť k zvýšeniu hladiny sérového draslíka a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lítium: pri súčasnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zaznamenané reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity. Podobné účinky s irbesartanom boli doteraz veľmi zriedkavo zaznamenané. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisty angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršenia renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a potom po zahájení sprievodnej terapie sa musí zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukoronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podaním irbesartanu zmenená.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu-II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia AIIRA liečbe indukuje počas druhého a tretieho trimestra gravidity humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Aprovelu počas dojčenia, Aprovel sa neodporúča užívať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebo-kontrolovaných štúdiách s hypertenziou nebol rozdiel v celkovom výskyte nežiaducich účinkov medzi skupinami na irbesartane (56,2%) a placebe (56,5%). Ukončenie terapie vzhľadom na nejaký klinický alebo laboratórny nežiaduci účinok malo nižší výskyt u pacientov liečených irbesartanom (3,3%) ako placebom liečených pacientov (4,5%). Výskyt nežiaducich účinkov nesúvisel s dávkou (v rozmedzí odporúčenej dávky), pohlavím, vekom, rasou alebo dĺžkou liečby.

U diabetických pacientov s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa ortostatiký závrat alebo ortostatiká hypotenzia vyskytli u 0,5% pacientov (t.j. menej často) ale prevyšujú placebo.

Nasledujúca tabuľka prezentuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v placebo-kontrolovaných štúdiách, v ktorých 1 965 hypertenzných pacientov užívalo irbesartan. Údaje označené hviezdíčkom (*) sa vzťahujú na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli navyše u > 2% diabetických hypertenzných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou a ktoré prevyšovali placebo.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovných konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tiež sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené z postmarketingových skúseností. Nežiaduce reakcie sú získané zo spontánnych hlásení.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Neznáme: trombocytopenia

Poruchy imunitného systému

Neznáme: hypersenzitívne reakcie ako sú angioedém, vyrážka, urtikária, anafylaktická reakcia, anafylaktický šok

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: hyperkaliémia

Poruchy nervového systému

Časté: závrat, ortostatický závrat*

Neznáme: vertigo, bolesť hlavy

Poruchy ucha a labyrintu

Neznáme: tinnitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: tachykardia

Poruchy ciev

Časté: ortostatická hypotenzia*

Menej časté: sčervenanie pokožky

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea/vracanie

Menej časté: hnačka, dyspepsia/pyróza

Neznáme: porucha chuti

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: žltáčka

Neznáme: hepatitída, abnormálna funkcia pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme: leukocytoklastická vaskulitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: muskuloskeletálna bolesť*

Neznáme: artralgia, myalgia (v niektorých prípadoch spájaná so zvýšenými plazmatickými hladinami kreatínkinázy), svalové kŕče

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme: porušená funkcia obličiek zahŕňajúca prípady obličkového zlyhania u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: sexuálna dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: únava
Menej časté: bolesť na hrudníku

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Veľmi časté: Hyperkaliémia* sa vyskytla častejšie u diabetických pacientov liečených irbesartanom než placebo. U diabetických pacientov s hypertenziou s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 29,4% pacientov v skupine na irbesartane v dávke 300 mg a u 22% pacientov v skupine na placebe. U diabetických pacientov s hypertenziou s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 46,3% pacientov v skupine na irbesartane a 26,3% pacientov v skupine na placebe.

Časté: významné zvýšenia plazmatickej kreatínkinázy boli často pozorované u jedincov liečených irbesartanom (1,7%). Žiadne z týchto zvýšení nebolo spojené s identifikovateľnými klinickými muskuloskeletálnymi udalosťami. U 1,7% hypertenzných pacientov s pokročilým diabetickým ochorením obličiek liečených irbesartanom sa vyskytol pokles hemoglobínu*, ktorý nebol klinicky významný.

Pediatrická populácia

V randomizovanom skúšaní 318 hypertenzívnych detí a mladistvých vo veku od 6 do 16 rokov sa vyskytli nasledujúce nežiaduce reakcie v 3 týždňovej dvojito zaslepenej fáze: bolesť hlavy (7,9%), hypotenzia (2,2%), závrat (1,9%), kašeľ (0,9%). V 26 týždňovom otvorenom období tohto skúšania sa najčastejšie vyskytli laboratórne abnormality ako zvýšenie kreatinínu (6,5%) a zvýšenie hodnôt CK 2% u detských príjemcov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s dospelými osobami, vystavenými dávkam až do 900 mg/deň počas 8 týždňov, neodhalili žiadnu toxicitu. Ako najpravdepodobnejšie prejavy predávkovania sa predpokladajú hypotenzia a tachykardia; môže sa vyskytnúť aj bradykardia. O liečbe predávkovania Aprovelom nie sú dostupné špecifické informácie. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri predávkovaní môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty Angiotenzínu-II, samotné.

ATC kód C09C A04.

Mechanizmus účinku: irbesartan je účinný, po perorálnom užití aktívny selektívny antagonista receptora angiotenzínu-II (typ AT₁). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT₁ receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT₁) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v

plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka. Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Klinická účinnosť

Hypertenzia

Irbesartan znižuje tlak krvi s minimálnou zmenou srdcovej frekvencie. Zníženie tlaku krvi je dávkovo závislé s tendenciou smerovať k plateau pri dávkach nad 300 mg raz denne. Dávky 150-300 mg raz denne znižujú tlak krvi v sediacej alebo ležiacej polohe v najnižšom bode účinku (t.j. 24 hodín po podaní) v priemere o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) viac ako placebo.

Vrchol poklesu krvného tlaku sa dosiahne do 3-6 hodín po užití a antihypertenzný účinok pretrváva aspoň 24 hodín. Po 24 hodinách bola redukcia krvného tlaku pri odporúčaných dávkach 60-70% maximálnej diastolickej a systolickej odpovede. Najnižšia a priemerná odpoveď po 24 hodinách pri dávke 150 mg raz denne bola podobná, ako pri tej istej celkovej dávke podanej v dvoch denných dávkach.

Evidentné zníženie krvného tlaku Aprovelom nastane do 1-2 týždňov, s maximálnym účinkom do 4-6 týždňov po začiatku liečby. Počas dlhodobej liečby antihypertenzívny účinok pretrváva. Po prerušení liečby sa krvný tlak postupne vracia k pôvodným hodnotám. Rebound fenomén hypertenzie nebol pozorovaný.

Tiazidové diuretiká majú pri liečbe irbesartanom aditívny účinok na zníženie krvného tlaku. U pacientov nedostatočne kontrolovaných samotným irbesartanom vedie pridanie nízkej dávky hydrochlorotiazidu (12,5 mg) raz denne k irbesartanu k ďalšej redukcii tlaku krvi v najnižšom bode účinku o 7-10/3-6 mm Hg (systolický/diastolický) v porovnaní s placebom.

Účinnosť Aprovelu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak, ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, pacienti čiernej pleti s hypertenziou odpovedali na monoterapiu irbesartanom v menšej miere. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlorotiazidu (napr. 12,5 mg denne), antihypertenzívna odpoveď sa u pacientov čiernej pleti približuje účinku u beloškých pacientov.

Irbesartan nemá klinicky významný účinok na koncentráciu kyseliny močovej v sére alebo na sekréciu kyseliny močovej močom.

Pediatrická populácia

Zníženie krvného tlaku s 0,5 mg/kg (nížkymi), 1,5 mg/kg (strednými) a 4,5 mg/kg (vysokými) cieľovými titrovanými dávkami irbesartanu sa pozorovalo u 318 hypertenzívnych alebo rizikových (diabetických, rodinná anamnéza hypertenzie) detí a mladistvých vo veku 6 až 16 rokov počas trojtýždňového obdobia. Na konci troch týždňov bolo priemerné zníženie z pôvodných hodnôt v primárnej účinnosti kolísavé, ustálený systolický krvný tlak (SeSBP) bol 11,7 mmHg (nízka dávka), 9,3 mmHg (stredná dávka), 13,2 mmHg (vysoká dávka). Medzi týmito dávkami nie je zrejmy signifikantný rozdiel. Dosiadnutá priemerná zmena ustáleného diastolického krvného tlaku (SeDBP) bola nasledovná: 3,8 mmHg (nízka dávka), 3,2 mmHg (stredná dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). Počas nasledujúceho dvojtýždňového obdobia boli pacienti randomizovaní buď na liečivo, alebo placebo, pacienti užívajúci placebo mali zvýšenie 2,4 a 2,0 mmHg u SeSBP a SeDBP v porovnaní s +0,1 a -0,3 mmHg zmenami u týchto všetkých dávok irbesartanu (pozri časť 4.2).

Hypertenzia a diabetes 2. typu s ochorením obličiek

Štúdia „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)“ ukazuje, že irbesartan znižuje progresiu ochorenia obličiek u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou. IDNT

bola dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia sledujúca morbiditu a mortalitu, ktorá porovnávala Aprovel, amlodipín a placebo. Štúdie sa zúčastnilo 1715 hypertenzných pacientov s diabetom 2. typu, proteinúriou ≥ 900 mg/deň a hladinou kreatinínu v sére 1,0-3,0 mg/dl, u ktorých sa skúmali dlhodobé účinky (v priemere 2,6 roka) Aprovelu na progresiu ochorenia obličiek a celkovú mortalitu. Pacientom bol titrovaný Aprovel v dávke od 75 mg až po udržiavaciu dávku 300 mg, amlodipín od 2,5 mg do 10 mg alebo placebo podľa tolerancie. Pacientom zo všetkých liečených skupín boli typicky podané 2 až 4 antihypertenzíva (napr. diuretiká, betablokátory, alfablokátory), z dôvodu dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku $\leq 135/85$ mmHg alebo redukcie systolického tlaku o 10 mmHg, ak boli východiskové hodnoty > 160 mmHg. Cieľové hodnoty krvného tlaku dosiahlo v placebo skupine šesťdesiat percent (60%) pacientov, zatiaľ čo v irbesartanovej a v amlodipínovej skupine bola táto hodnota dosiahnutá u 76% a 78%. Irbesartan významne znížil relatívne riziko výskytu primárneho kombinovaného koncového ukazovateľa, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne štádium ochorenia obličiek (ESRD) alebo celkovej mortality. Približne 33% pacientov v skupine liečenej irbesartanom dosiahlo primárny renálny kombinovaný ukazovateľ v porovnaní s 39% a 41% pacientov v placebovej a amlodipínom liečenej skupine [20% redukcia relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,024$) a 23% redukcia relatívneho rizika v porovnaní s amlodipínom ($p = 0,006$)]. Ak boli jednotlivé komponenty primárneho koncového ukazovateľa analyzované samostatne, nebol pozorovaný účinok na celkovú mortalitu, avšak na druhej strane bol pozorovaný pozitívny trend v znížení ESRD a významné zníženie zdvojnásobenia hladín kreatinínu v sére.

Liečebný efekt bol posudzovaný v podskupinách rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku, dĺžky trvania diabetu, východiskových hodnôt krvného tlaku, sérového kreatinínu a miery exkrécie albumínu. V ženskej a podskupine pacientov čiernej pleti, ktoré z celkovej populácie zúčastňujúcej sa štúdie predstavovali 32% a 26%, renálny benefit nebol zrejмый, hoci sa pri hodnotení intervalov spoľahlivosti nedal úplne vylúčiť. Čo sa týka sekundárneho koncového ukazovateľa, výskytu fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, nebol v celej sledovanej populácii medzi tromi skupinami pozorovaný žiadny rozdiel. V irbesartanovej skupine bol však pozorovaný zvýšený výskyt nefatálneho IM u žien a znížený výskyt nefatálneho IM u mužov oproti placebo. Zvýšený výskyt nefatálneho IM a cievej mozgovej príhody bol pozorovaný u žien liečených irbesartanom oproti liečbe amlodipínom. V celkovej populácii sa znížil počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhania. Pre tieto zistenia u žien sa nenašlo žiadne primerané vysvetlenie.

Štúdia „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)“ ukazuje, že irbesartan v dávke 300 mg odďaľuje progresiu mikroalbuminúrie do zjavnej proteinúrie. IRMA 2 bola placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia sledujúca morbiditu, ktorej sa zúčastnilo 590 pacientov s diabetom 2. typu, mikroalbuminúriou (30-300 mg/deň) a normálnou funkciou obličiek (hodnota kreatinínu v sére $\leq 1,5$ mg/dl u mužov a $\leq 1,1$ mg/dl u žien). Štúdia skúmala dlhodobé účinky (2 roky) Aprovelu na progresiu mikroalbuminúrie do klinickej (zjavnej) proteinúrie (miera exkrécie močového albumínu (UAER) > 300 mg/deň a zvýšenie v UAER najmenej o 30% od východiskovej hodnoty). Cieľová hodnota krvného tlaku bola $\leq 135/85$ mmHg. Ďalšie antihypertenzíva (s vylúčením ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu-II a kalciových blokátorov dihydropyridínového typu) boli pridané podľa potreby na dosiahnutie cieľovej hodnoty krvného tlaku. Vo všetkých liečebných skupinách boli dosiahnuté podobné hodnoty krvného tlaku, v skupine liečenej irbesartanom s dávkou 300 mg dosiahlo sledovaný ukazovateľ klinickej proteinúrie menej jedincov (5,2%) ako v skupine s placebom (14,9%) alebo irbesartanom v dávke 150 mg (9,7%), čo predstavuje 70% zníženie relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,0004$) v prípade vyššej dávky. Počas prvých troch mesiacov liečby nebolo pozorované sprievodné zlepšenie glomerulárnej filtrácie (GFR). Spomalenie progresie do klinickej proteinúrie bolo zjavné už v prvých troch mesiacoch a pokračovalo počas nasledujúcich 2 rokov. Regresia k normoalbuminúrii (< 30 mg/deň) sa oveľa častejšie vyskytovala v skupine s Aprovelom 300 mg (34%), v porovnaní so skupinou s placebom (21%).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov

angiotenzínu II. Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú užívať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom užití sa irbesartan dobre absorbuje: štúdie absolútnej biologickej dostupnosti ukázali hodnoty približne 60-80%. Súčasný príjem potravy biologickú dostupnosť irbesartanu významne neovplyvňuje.

Distribúcia

Väzba na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem je 53-93 litrov.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značenom ^{14}C , 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripočítať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni konjugáciou s kyselinou glukurónovou a oxidáciou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartan glukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má zanedbateľný efekt.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg (dvojnásobok maximálnej odporúčanej dávky); mechanizmus je neznámy. Maximum plazmatickej koncentrácie sa dosiahne 1,5-2 hodiny po perorálnom podaní. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3-3,5 ml/min. Počas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní od začiatku dávkovania raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdií bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{\max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov).

Polčas terminálnej eliminácie sa však významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávky potrebná.

Eliminácia

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľučou aj obličkami. Po perorálnom alebo i.v. podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči, zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sa vylúčilo močom ako nezmenený irbesartan.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika irbesartanu sa hodnotila u 23 hypertenzívnych detí po podaní jednotlivej alebo viacnásobnej dennej dávky irbesartanu (2 mg/kg) až do maximálnej dennej dávky 150 mg počas štyroch týždňov. Z týchto 23 detí bolo 21 hodnotených na porovnanie farmakokinetiky s dospelými (dvanásť detí bolo viac ako 12 ročných, deväť detí bolo od 6 do 12 rokov). Výsledky poukazujú na to, že pomer C_{\max} , AUC a klirensu bol porovnateľný ako u dospelých pacientov užívajúcich 150 mg irbesartanu denne. Limitovaná akumulácia irbesartanu (18%) v plazme sa pozorovala po opakovaní jednej dennej dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené.

Nie sú klinické skúsenosti s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu), ktoré sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Terapeutické dávky irbesartanu u ľudí nespôsobujú relevantnú hyperpláziu/hypertrofiu renálnych juxtaglomerulárnych buniek.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite.

Aj napriek tomu, že v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov irbesartan pri perorálnych dávkach spôsobil parentálnu toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/deň), vrátane úmrtnosti pri najvyššej dávke, fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené. Neboli pozorované žiadne významné vplyvy na počet žltých teliesok, implantáty alebo živé plody. Irbesartan neovplyvnil prežitie, vývoj alebo reprodukciu potomstva. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodný toxický účinok (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení.

U králikov boli abortus alebo skorá rezorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Magnéziumstearát
Koloidný hydratovaný oxid kremičitý
Predželatínovaný kukuričný škrob
Poloxamér 188

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľky obsahujúce 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.
Škatuľky obsahujúce 28 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľky obsahujúce 56 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľky obsahujúce 98 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľky obsahujúce 56 x 1 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávok

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/97/046/007-009

EU/1/97/046/012

EU/1/97/046/015

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. august 1997

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. august 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 75 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg irbesartanu.

Pomocná látka so známym účinkom: 25,50 mg monohydrátu laktózy v jednej filmom obalenej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Biele až sivobiele, bikonvexné a oválne, s vytláčeným srdcom na jednej strane a číslom 2871 vyrytým na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aprovel je indikovaný na liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Tiež je indikovaný na liečbu ochorenia obličiek u dospelých pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2. typu ako súčasť antihypertenzívneho liekového režimu (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Zvyčajná odporúčaná počiatočná a udržiavacia dávka je 150 mg raz denne, užitá s jedlom alebo bez jedla. Aprovel v dávke 150 mg raz denne poskytuje lepšiu 24 hodinovú kontrolu krvného tlaku ako 75 mg. O začatí liečby so 75 mg možno uvažovať najmä u hemodialyzovaných pacientov a u starších ľudí nad 75 rokov.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dávkou 150 mg raz denne je možné dávku Aprovelu zvýšiť na 300 mg alebo pridať iné antihypertenzívum (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Preukázalo sa, že pridanie diuretika, ako napríklad hydrochlórotiazidu k Aprovelu má aditívny účinok (pozri časť 4.5).

U pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu sa má začať dávkou 150 mg irbesartanu raz denne a postupne sa má zvyšovať na 300 mg raz denne, čo predstavuje uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe ochorení obličiek.

Renálny úžitok Aprovelu u pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu bol preukázaný v štúdiách, v ktorých sa irbesartan užíval súčasne s inými antihypertenzívami, ak bol potrebný na dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebné upravovať dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časť 4.4) sa má zvážiť nižšia úvodná dávka (75 mg).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie. Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Starší pacienti

U pacientov starších ako 75 rokov je možné uvažovať o úvodnej dávke 75 mg, zvyčajne však nie je potrebné dávkovanie u starších ľudí upravovať.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Aprovelu u detí vo veku od 0 do 18 rokov nebola skúmaná. Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2 ale nie je možné urobiť žiadne odporúčania pri dávkovaní.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Súbežné užívanie Aprovelu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Deplécia intravaskulárneho objemu: symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo zvracaní. Tieto stavy sa majú korigovať pred podaním Aprovelu.

Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jedinej funkčnej obličky, ak sú liečení liekmi ovplyvňujúcimi renín-angiotenzín-aldosterónový systém. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Aprovelom, podobný účinok sa pri receptorových antagonistoch angiotenzínu-II dá predpokladať.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Aprovel používa u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Aprovelu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

Hypertenzní pacienti s diabetom 2. typu a ochorením obličiek: účinky irbesartanu na výskyt renálnych a kardiovaskulárnych príhod neboli rovnaké u všetkých podskupín podrobených analýze, ktorá sa uskutočnila v rámci štúdie u pacientov s pokročilým ochorením obličiek. Obzvlášť sa účinky javili ako menej priaznivé u žien a u jedincov inej ako bielej rasy (pozri časť 5.1).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS): preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za

absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne užívať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Hyperkaliémia: ako pri terapii inými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, počas liečby s Aprovelom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, obzvlášť pri renálnom poškodení, vrátane zjavnej proteinúrie spôsobenej diabetickým ochorením obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní. U rizikových pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s Aprovelom (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča užívať Aprovel.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo receptorovými antagonistami angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlejšej cievnej mozgovej príhode.

Tak, ako to bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, irbesartan a iní antagonisti angiotenzínu sú zrejme menej účinní pri znížení krvného tlaku u ľudí čiernej pleti než u príslušníkov iných rás, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii nízko-renínovej hypertenzie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

Gravidita: antagonisti receptora angiotenzínu-II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pediatrická populácia: irbesartan bol skúmaný v pediatrickej populácii vo veku 6 až 16 rokov, ale súčasné údaje sú nedostatočné, aby dokázali rozšírenie použitia u detí, kým budú dostupné ďalšie údaje (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

Laktóza: Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Diuretiká a iné antihypertenzíva: iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzné účinky irbesartanu; avšak Aprovel bol bezpečne podávaný s inými antihypertenzívami, akými sú betablokátory, dlhodobopôsobiace blokátory kalciových kanálov a tiazidové diuretiká. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik môže viesť k objemovej deplécii a riziko hypotenzie sa zvyšuje v prípade úvodnej terapie Aprovelom (pozri časť 4.4).

Lieky obsahujúce aliskiren alebo inhibítory ACE: údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Náhrady draslíka a draslík šetriace diuretiká: na základe skúseností s užívaním iných liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, súčasné podávanie draslík šetriacich diuretik, náhrad draslíka, substitúcia solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín), môže viesť k zvýšeniu hladiny sérového draslíka, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lítium: pri súčasnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zaznamenané reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity. Podobné účinky s irbesartanom boli doteraz veľmi zriedkavo zaznamenané. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisty angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršenia renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a potom, po zahájení sprievodnej terapie, sa musí zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarinom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podaním irbesartanu zmenená.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu-II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia AIIRA liečbe indukuje počas druhého a tretieho trimestra gravidity humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Aprovelu počas dojčenia, Aprovel sa neodporúča užívať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebo-kontrolovaných štúdiách s hypertenziou nebol rozdiel v celkovom výskyte nežiaducich účinkov medzi skupinami na irbesartane (56,2%) a placebe (56,5%). Ukončenie terapie vzhľadom na nejaký klinický alebo laboratórny nežiaduci účinok malo nižší výskyt u pacientov liečených irbesartanom (3,3%) ako placebom liečených pacientov (4,5%). Výskyt nežiaducich účinkov nesúvisel s dávkou (v rozmedzí odporúčenej dávky), pohlavím, vekom, rasou alebo dĺžkou liečby.

U diabetických pacientov s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa ortostatický závrat alebo ortostatická hypotenzia vyskytli u 0,5% pacientov (t.j. menej často) ale prevyšujú placebo.

Nasledujúca tabuľka prezentuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v placebo-kontrolovaných štúdiách, v ktorých 1 965 hypertenzných pacientov užívalo irbesartan. Údaje označené hviezdíčkom (*) sa vzťahujú na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli navyše u > 2% diabetických hypertenzných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou a ktoré prevyšovali placebo.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovných konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tiež sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené z post-marketingových skúseností. Nežiaduce reakcie sú získané zo spontánnych hlásení.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Neznáme: trombocytopenia

Poruchy imunitného systému

Neznáme: hypersenzitívne reakcie ako sú angioedém, vyrážka, urtikária, anafylaktická reakcia, anafylaktický šok

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: hyperkaliémia

Poruchy nervového systému

Časté: závrat, ortostatický závrat*
Neznáme: vertigo, bolesť hlavy

Poruchy ucha a labyrintu

Neznáme: tinnitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: tachykardia

Poruchy ciev

Časté: ortostatická hypotenzia*
Menej časté: sčervenanie pokožky

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea/vracanie
Menej časté: hnačka, dyspepsia/pyróza
Neznáme: porucha chuti

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: žltáčka
Neznáme: hepatitída, abnormálna funkcia pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme: leukocytoklastická vaskulitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: muskuloskeletálna bolesť^{2*}

Neznáme: artralgia, myalgia (v niektorých prípadoch spájaná so zvýšenými plazmatickými hladinami kreatínkinázy), svalové kŕče

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme: porušená funkcia obličiek zahŕňajúca prípady obličkového zlyhania u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: sexuálna dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: únava

Menej časté: bolesť na hrudníku

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Veľmi časté: Hyperkaliémia* sa vyskytla častejšie u diabetických pacientov liečených irbesartanom než placebom. U diabetických pacientov s hypertenziou s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 29,4% pacientov v skupine na irbesartane v dávke 300 mg a u 22% pacientov v skupine na placebe. U diabetických pacientov s hypertenziou s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 46,3% pacientov v skupine na irbesartane a 26,3% pacientov v skupine na placebe.

Časté: významné zvýšenia plazmatickej kreatínkinázy boli často pozorované u jedincov liečených irbesartanom (1,7%). Žiadne z týchto zvýšení nebolo spojené s identifikovateľnými klinickými muskuloskeletálnymi udalosťami. U 1,7% hypertenzných pacientov s pokročilým diabetickým ochorením obličiek liečených irbesartanom sa vyskytol pokles hemoglobínu*, ktorý nebol klinicky významný.

Pediatrická populácia

V randomizovanom skúšaní 318 hypertenzívnych detí a mladistvých vo veku od 6 do 16 rokov sa vyskytli nasledujúce nežiaduce reakcie v 3 týždňovej dvojito zaslepenej fáze: bolesť hlavy (7,9%), hypotenzia (2,2%), závrat (1,9%), kašeľ (0,9%). V 26 týždňovom otvorenom období tohto skúšania sa najčastejšie vyskytli laboratórne abnormality ako zvýšenie kreatinínu (6,5%) a zvýšenie hodnôt CK o 2% u detských príjemcov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti u dospelých osôb vystavených dávkam až do 900 mg/deň počas 8 týždňov, neodhalili žiadnu toxicitu. Ako najpravdepodobnejšie prejavy predávkovania sa predpokladajú hypotenzia a tachykardia a môže sa vyskytnúť aj bradykardia. O liečbe predávkovania Aprovelom nie sú dostupné špecifické informácie. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri predávkovaní môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty Angiotenzínu-II, samotné.

ATC kód: C09C A04.

Mechanizmus účinku: irbesartan je účinný, perorálne aktívny, selektívny receptorový antagonista angiotenzínu-II (typ AT₁). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT₁ receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT₁) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka. Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Klinická účinnosť

Hypertenzia

Irbesartan znižuje tlak krvi s minimálnou zmenou srdcovej frekvencie. Zníženie tlaku krvi je závislé od dávky s tendenciou smerovať k plateau pri dávkach nad 300 mg raz denne. Dávky 150-300 mg raz denne znižujú tlak krvi v sediacej alebo ležiacej polohe v najnižšom bode účinku (t.j. 24 hodín po podaní) v priemere o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) viac ako placebo.

Vrchol poklesu krvného tlaku sa dosiahne do 3-6 hodín po užití a antihypertenzný účinok pretrváva aspoň 24 hodín. Po 24 hodinách bola redukcia krvného tlaku pri odporúčaných dávkach 60-70% maximálnej diastolickej a systolickej odpovede. Najnižšia a priemerná odpoveď po 24 hodinách pri dávke 150 mg raz denne bola podobná, ako pri tej istej celkovej dávke podanej v dvoch denných dávkach.

Evidentné zníženie krvného tlaku Aprovelom nastane do 1-2 týždňov s maximálnym účinkom do 4-6 týždňov po zahájení liečby. Počas dlhodobej liečby antihypertenzívny účinok pretrváva. Po prerušení liečby sa krvný tlak postupne vracia na pôvodne hodnoty. Rebound fenomén hypertenzie nebol pozorovaný.

Tiazidové diuretiká majú pri liečbe irbesartanom aditívny účinok na zníženie krvného tlaku. U pacientov nedostatočne kontrolovaných samotným irbesartanom vedie pridanie nízkej dávky hydrochlórotiazidu (12,5 mg) raz denne k irbesartanu k ďalšej redukcii tlaku krvi v najnižšom bode účinku o 7-10/3-6 mm Hg (systolický/diastolický) v porovnaní s placebom.

Účinnosť Aprovelu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak, ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, pacienti čiernej pleti s hypertenziou odpovedali na monoterapiu irbesartanom v menšej miere. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlórotiazidu (napr. 12,5 mg denne), antihypertenzívna odpoveď sa u pacientov čiernej pleti približuje účinku u beloškých pacientov.

Irbesartan nemá klinicky významný účinok na koncentráciu kyseliny močovej v sére alebo na sekréciu kyseliny močovej močom.

Pediatrická populácia

Zníženie krvného tlaku s 0,5 mg/kg (nizkými), 1,5 mg/kg (strednými) a 4,5 mg/kg (vysokými) cieľovými titrovanými dávkami irbesartanu sa pozorovalo u 318 hypertenzívnych alebo rizikových (diabetických, rodinná anamnéza hypertenzie) detí a mladistvých vo veku 6 až 16 rokov počas trojtýždňového obdobia. Na konci troch týždňov bolo priemerné zníženie z pôvodných hodnôt v primárnej účinnosti kolísavé, ustálený systolický krvný tlak (seated systolic blood pressure, SeSBP)

bol 11,7 mmHg (nízka dávka), 9,3 mmHg (stredná dávka), 13,2 mmHg (vysoká dávka). Medzi týmito dávkami nie je zrejmy signifikantný rozdiel. Dosiadnutá priemerná zmena ustáleného diastolického krvného tlaku (SeDBP) bola nasledovná: 3,8 mmHg (nízka dávka), 3,2 mmHg (stredná dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). Počas nasledujúceho dvojtýždňového obdobia boli pacienti randomizovaní buď na liečivo, alebo placebo, pacienti užívajúci placebo mali zvýšenie 2,4 a 2,0 mmHg u SeSBP a SeDBP v porovnaní s +0,1 a -0,3 mmHg zmenami u týchto všetkých dávok irbesartanu (pozri časť 4.2).

Hypertenzia a diabetes 2. typu s ochorením obličiek

Štúdia „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)“ ukazuje, že irbesartan znižuje progresiu ochorenia obličiek u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou. IDNT bola dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia sledujúca morbiditu a mortalitu, ktorá porovnávala Aprovel, amlodipín a placebo. Štúdie sa zúčastnilo 1 715 hypertenzných pacientov s diabetom 2. typu, proteinúriou ≥ 900 mg/deň a hladinou kreatinínu v sére 1,0-3,0 mg/dl, u ktorých sa skúmali dlhodobé účinky (v priemere 2,6 roka) Aprovelu na progresiu ochorenia obličiek a celkovú mortalitu. Pacientom bol titrovaný Aprovel v dávke od 75 mg až po udržiavaciu dávku 300 mg, amlodipín od 2,5 mg do 10 mg alebo placebo podľa tolerancie. Pacientom zo všetkých liečených skupín boli typicky podané 2 až 4 antihypertenzíva (napr. diuretiká, betablokátory, alfablokátory), z dôvodu dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku $\leq 135/85$ mmHg alebo redukcie systolického tlaku o 10 mmHg, ak boli východiskové hodnoty > 160 mmHg. Cieľové hodnoty krvného tlaku dosiahlo v placebo skupine šesťdesiat percent (60%) pacientov, zatiaľ čo v irbesartanovej a v amlodipínovej skupine bola táto hodnota dosiahnutá u 76% a 78%. Irbesartan významne znížil relatívne riziko výskytu primárneho kombinovaného koncového ukazovateľa, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne štádium ochorenia obličiek (ESRD) alebo celkovej mortality. Približne 33% pacientov v skupine liečenej irbesartanom dosiahlo primárny renálny kombinovaný ukazovateľ v porovnaní s 39% a 41% pacientov v placebovej a amlodipínom liečenej skupine [20% redukcia relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,024$) a 23% redukcia relatívneho rizika v porovnaní s amlodipínom ($p = 0,006$)]. Ak boli jednotlivé komponenty primárneho koncového ukazovateľa analyzované samostatne, nebol pozorovaný účinok na celkovú mortalitu, avšak na druhej strane bol pozorovaný pozitívny trend v znížení ESRD a významné zníženie zdvojnásobenia hladín kreatinínu v sére.

Liečebný efekt bol posudzovaný v podskupinách rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku, dĺžky trvania diabetu, východiskových hodnôt krvného tlaku, sérového kreatinínu a miery exkrécie albumínu. V ženskej a podskupine pacientov čiernej pleti, ktoré z celkovej populácie zúčastňujúcej sa štúdie predstavovali 32% a 26%, renálny úžitok nebol zrejmy, hoci sa pri hodnotení intervalov spoľahlivosti nedal úplne vylúčiť. Čo sa týka sekundárneho koncového ukazovateľa, výskytu fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, nebol v celej sledovanej populácii medzi tromi skupinami pozorovaný žiadny rozdiel. V irbesartanovej skupine bol však pozorovaný zvýšený výskyt nefatálneho IM u žien a znížený výskyt nefatálneho IM u mužov oproti placebo. Zvýšený výskyt nefatálneho IM a cievej mozgovej príhody bol pozorovaný u žien liečených irbesartanom oproti liečbe amlodipínom. V celkovej populácii sa znížil počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhania. Pre tieto zistenia u žien sa nenašlo žiadne primerané vysvetlenie.

Štúdia „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)“ ukazuje, že irbesartan v dávke 300 mg oddiaľuje progresiu mikroalbuminúrie do zjavnej proteinúrie. IRMA 2 bola placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia sledujúca morbiditu, ktorej sa zúčastnilo 590 pacientov s diabetom 2. typu, mikroalbuminúriou (30300 mg/deň) a normálnou funkciou obličiek (hodnota kreatinínu v sére $\leq 1,5$ mg/dl u mužov a $\leq 1,1$ mg/dl u žien). Štúdia skúmala dlhodobé účinky (2 roky) Aprovelu na progresiu mikroalbuminúrie do klinickej (zjavnej) proteinúrie (miera exkrécie močového albumínu (UAER) > 300 mg/deň a zvýšenie v UAER najmenej o 30% od východiskovej hodnoty). Cieľová hodnota krvného tlaku bola $\leq 135/85$ mmHg. Ďalšie antihypertenzíva (s vylúčením ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu-II a kalciových blokátorov dihydropyridínového typu) boli pridané podľa potreby na dosiahnutie cieľovej hodnoty krvného tlaku. Vo všetkých liečebných skupinách boli dosiahnuté podobné hodnoty krvného tlaku, v skupine liečenej irbesartanom s dávkou 300 mg dosiahlo sledovaný ukazovateľ klinickej proteinúrie menej jedincov (5,2%) ako v skupine s placebo (14,9%) alebo irbesartanom v dávke

150 mg (9,7%), čo predstavuje 70% zníženie relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,0004$) v prípade vyššej dávky. Počas prvých troch mesiacov liečby nebolo pozorované sprievodné zlepšenie glomerulárnej filtrácie (GFR). Spomalenie progresie do klinickej proteínúrie bolo zjavné už v prvých troch mesiacoch a pokračovalo počas nasledujúcich 2 rokov. Regresia k normoalbuminúrii (< 30 mg/deň) sa oveľa častejšie vyskytovala v skupine s Aprovelom 300 mg (34%), v porovnaní so skupinou s placebom (21%).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II. Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú užívať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom užití sa irbesartan dobre absorbuje: štúdie absolútnej biologickej dostupnosti ukázali hodnoty približne 60-80%. Súčasný príjem potravy biologickú dostupnosť irbesartanu významne neovplyvňuje.

Distribúcia

Väzba na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem je 53-93 litrov.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značenom ^{14}C , 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripočítať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni konjugáciou s kyselinou glukuronovou a oxidáciou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartan glukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má zanedbateľný efekt.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg (dvojnásobok maximálnej odporúčanej dávky); mechanizmus je neznámy. Maximum plazmatickej koncentrácie sa dosiahne 1,5-2 hodiny po perorálnom podaní. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3-3,5 ml/min. Počas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní od začiatku dávkovania raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdiu bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými subjektami (18-40 rokov). Počas terminálnej eliminácie sa však významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávky potrebná.

Eliminácia

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žlčou aj obličkami. Po perorálnom alebo i.v. podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči, zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sa vylúčili močom ako nezmenený irbesartan.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika irbesartanu sa hodnotila u 23 hypertenzívnych detí po podaní jednotlivej alebo viacnásobnej dennej dávky irbesartanu (2 mg/kg) až do maximálnej dennej dávky 150 mg počas štyroch týždňov. Z týchto 23 detí bolo 21 hodnotených na porovnanie farmakokinetiky s dospelými (dvanásť detí bolo viac ako 12 ročných, deväť detí bolo od 6 do 12 rokov). Výsledky poukazujú na to, že pomer C_{max} , AUC a klírnsu bol porovnateľný ako u dospelých pacientov užívajúcich 150 mg irbesartanu denne. Limitovaná akumulácia irbesartanu (18%) v plazme sa pozorovala po opakovaní jednej dennej dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené.

Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu), ktoré sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Terapeutické dávky irbesartanu u ľudí nespôsobujú relevantnú hyperpláziu/hypertrofiu renálnych juxtaglomerulárnych buniek.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite alebo karcinogenite.

Aj napriek tomu, že v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov irbesartan pri perorálnych dávkach spôsoboval parentálnu toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/deň), vrátane úmrtnosti pri najvyššej dávke, fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené. Neboli pozorované žiadne významné vplyvy na počet žltých teliesok, implantáty alebo živé plody. Irbesartan neovplyvnil prežitie, vývoj alebo reprodukciu potomstva. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodný toxický účinok (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá rezorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy

Mikrokryštalická celulóza

Sodná soľ kroskarmelózy

Hypromelóza

Hydratovaný oxid kremičitý

Magnéziumstearát.

Filmotvorný povlak:

Monohydrát laktózy

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3000

Karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľky obsahujúce 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.

Škatuľky obsahujúce 28 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 30 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 56 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 84 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 90 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 98 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 56 x 1 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. august 1997
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. august 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 150 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg irbesartanu.

Pomocná látka so známym účinkom: 51,00 mg monohydrátu laktózy v jednej filmom obalenej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Biele až sivobiele, bikonvexné a oválne, s vytláčeným srdcom na jednej strane a číslom 2872 vyrytým na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aprovel je indikovaný na liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Tiež je indikovaný na liečbu ochorenia obličiek u dospelých pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2. typu ako súčasť antihypertenzívneho liekového režimu (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Zvyčajná odporúčaná počiatočná a udržiavacia dávka je 150 mg raz denne, užitá s jedlom alebo bez jedla. Aprovel v dávke 150 mg raz denne poskytuje lepšiu 24 hodinovú kontrolu krvného tlaku ako 75 mg. O začatí liečby so 75 mg možno uvažovať najmä u hemodialyzovaných pacientov a u starších ľudí nad 75 rokov.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dávkou 150 mg raz denne je možné dávku Aprovelu zvýšiť na 300 mg alebo pridať iné antihypertenzívum (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Preukázalo sa, že pridanie diuretika, ako napríklad hydrochlórotiazidu k Aprovelu má aditívny účinok (pozri časť 4.5).

U pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu sa má začať dávkou 150 mg irbesartanu raz denne a postupne sa má zvyšovať na 300 mg raz denne, čo predstavuje uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe ochorení obličiek.

Renálny úžitok Aprovelu u pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu bol preukázaný v štúdiách, v ktorých sa irbesartan užíval súčasne s inými antihypertenzívami, ak bol potrebný na dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebné upravovať dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časť 4.4) sa má zväžiť nižšia úvodná dávka (75 mg).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie. Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Starší pacienti

U pacientov starších ako 75 rokov je možné uvažovať o úvodnej dávke 75 mg, zvyčajne však nie je potrebné dávkovanie u starších ľudí upravovať.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Aprovelu u detí vo veku od 0 do 18 rokov nebola skúmaná. Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2 ale nie je možné urobiť žiadne odporúčania pri dávkovaní.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Súbežné užívanie Aprovelu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Deplécia intravaskulárneho objemu: symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo zvracaní. Tieto stavy sa majú korigovať pred podaním Aprovelu.

Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jedinej funkčnej obličky, ak sú liečení liekmi ovplyvňujúcimi renín-angiotenzín-aldosterónový systém. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Aprovelom, podobný účinok sa pri receptorových antagonistoch angiotenzínu-II dá predpokladať.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Aprovel používa u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Aprovelu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

Hypertenzní pacienti s diabetom 2. typu a ochorením obličiek: účinky irbesartanu na výskyt renálnych a kardiovaskulárnych príhod neboli rovnaké u všetkých podskupín podrobených analýze, ktorá sa uskutočnila v rámci štúdie u pacientov s pokročilým ochorením obličiek. Obzvlášť sa účinky javili ako menej priaznivé u žien a u jedincov inej ako bielej rasy (pozri časť 5.1).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS): preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za

absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne užívať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Hyperkaliémia: ako pri terapii inými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, počas liečby s Aprovelom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, obzvlášť pri renálnom poškodení, vrátane zjavnej proteinúrie spôsobenej diabetickým ochorením obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní. U rizikových pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s Aprovelom (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča užívať Aprovel.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo receptorovými antagonistami angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode. Tak, ako to bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, irbesartan a iní antagonisti angiotenzínu sú zrejme menej účinní pri znížení krvného tlaku u ľudí čiernej pleti než u príslušníkov iných rás, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii nízko-renínovej hypertenzie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

Gravidita: antagonisti receptora angiotenzínu-II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pediatrická populácia: irbesartan bol skúmaný v pediatrickej populácii vo veku 6 až 16 rokov, ale súčasné údaje sú nedostatočné, aby dokázali rozšírenie použitia u detí, kým budú dostupné ďalšie údaje (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

Laktóza: Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Diuretiká a iné antihypertenzíva: iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzné účinky irbesartanu; avšak Aprovel bol bezpečne podávaný s inými antihypertenzívami, akými sú betablokátory, dlhodobo pôsobiace blokátory kalciových kanálov a tiazidové diuretiká. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik môže viesť k objemovej deplécii a riziko hypotenzie sa zvyšuje v prípade úvodnej terapie Aprovelom (pozri časť 4.4).

Lieky obsahujúce aliskiren alebo inhibítory ACE: údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE,

blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Náhrady draslíka a draslík šetriace diuretiká: na základe skúseností s užívaním iných liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, súčasné podávanie draslík šetriacich diuretík, náhrad draslíka, substitúcia solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín), môže viesť k zvýšeniu hladiny sérového draslíka, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lítium: pri súčasnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zaznamenané reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity. Podobné účinky s irbesartanom boli doteraz veľmi zriedkavo zaznamenané. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisti angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršenia renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a potom, po zahájení sprievodnej terapie, sa musí zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarinom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podaním irbesartanu zmenená.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu-II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia AIIRA liečbe indukuje počas druhého a tretieho trimestra gravidity humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Aprovelu počas dojčenia, Aprovel sa neodporúča užívať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebo-kontrolovaných štúdiách s hypertenziou nebol rozdiel v celkovom výskyte nežiaducich účinkov medzi skupinami na irbesartane (56,2%) a placebe (56,5%). Ukončenie terapie vzhľadom na nejaký klinický alebo laboratórny nežiaduci účinok malo nižší výskyt u pacientov liečených irbesartanom (3,3%) ako placebom liečených pacientov (4,5%). Výskyt nežiaducich účinkov nesúvisel s dávkou (v rozmedzí odporúčenej dávky), pohlavím, vekom, rasou alebo dĺžkou liečby.

U diabetických pacientov s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa ortostatický závrat alebo ortostatická hypotenzia vyskytli u 0,5% pacientov (t.j. menej často) ale prevyšujú placebo.

Nasledujúca tabuľka prezentuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v placebo-kontrolovaných štúdiách, v ktorých 1 965 hypertenzných pacientov užívalo irbesartan. Údaje označené hviezdíčkom (*) sa vzťahujú na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli navyše u > 2% diabetických hypertenzných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou a ktoré prevyšovali placebo.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovných konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tiež sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené z post-marketingových skúseností. Nežiaduce reakcie sú získané zo spontánnych hlásení.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Neznáme: trombocytopenia

Poruchy imunitného systému

Neznáme: hypersenzitívne reakcie ako sú angioedém, vyrážka, urtikária, anafylaktická reakcia, anafylaktický šok

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: hyperkaliémia

Poruchy nervového systému

Časté: závrat, ortostatický závrat*
Neznáme: vertigo, bolesť hlavy

Poruchy ucha a labyrintu

Neznáme: tinnitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: tachykardia

Poruchy ciev:

Časté: ortostatická hypotenzia*
Menej časté: sčervenanie pokožky

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea/vracanie
Menej časté: hnačka, dyspepsia/pyróza
Neznáme: porucha chuti

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: žltáčka
Neznáme: hepatitída, abnormálna funkcia pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme: leukocytoklastická vaskulitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: muskuloskeletálna bolesť*
Neznáme: artralgia, myalgia (v niektorých prípadoch spájaná so zvýšenými plazmatickými hladinami kreatínkinázy), svalové kŕče

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme: porušená funkcia obličiek zahŕňajúca prípady obličkového zlyhania u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: sexuálna dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: únava
Menej časté: bolesť na hrudníku

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

- Veľmi časté:** Hyperkaliémia* sa vyskytla častejšie u diabetických pacientov liečených irbesartanom než placebom. U diabetických pacientov s hypertenziou s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 29,4% pacientov v skupine na irbesartane v dávke 300 mg a u 22% pacientov v skupine na placebe. U diabetických pacientov s hypertenziou s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 46,3% pacientov v skupine na irbesartane a 26,3% pacientov v skupine na placebe.
- Časté:** významné zvýšenia plazmatickej kreatínkinázy boli často pozorované u jedincov liečených irbesartanom (1,7%). Žiadne z týchto zvýšení nebolo spojené s identifikovateľnými klinickými muskuloskeletálnymi udalosťami. U 1,7% hypertenzných pacientov s pokročilým diabetickým ochorením obličiek liečených irbesartanom sa vyskytol pokles hemoglobínu*, ktorý nebol klinicky významný.

Pediatrická populácia

V randomizovanom skúšaní 318 hypertenzívnych detí a mladistvých vo veku od 6 do 16 rokov sa vyskytli nasledujúce nežiaduce reakcie v 3 týždňovej dvojito zaslepanej fáze: bolesť hlavy (7,9%), hypotenzia (2,2%), závrat (1,9%), kašeľ (0,9%). V 26 týždňovom otvorenom období tohto skúšania sa najčastejšie vyskytli laboratórne abnormality ako zvýšenie kreatinínu (6,5%) a zvýšenie hodnôt CK o 2% u detských príjemcov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti u dospelých osôb vystavených dávkam až do 900 mg/deň počas 8 týždňov, neodhalili žiadnu toxicitu. Ako najpravdepodobnejšie prejavy predávkovania sa predpokladajú hypotenzia a tachykardia a môže sa vyskytnúť aj bradykardia. O liečbe predávkovania Aprovelom nie sú dostupné špecifické informácie. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri predávkovaní môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty Angiotenzínu-II, samotné.

ATC kód: C09C A04.

Mechanizmus účinku: irbesartan je účinný, perorálne aktívny, selektívny receptorový antagonista angiotenzínu-II (typ AT₁). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT₁ receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT₁) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka. Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Klinická účinnosť

Hypertenzia

Irbesartan znižuje tlak krvi s minimálnou zmenou srdcovej frekvencie. Zníženie tlaku krvi je závislé od dávky s tendenciou smerovať k plateau pri dávkach nad 300 mg raz denne. Dávky 150-300 mg raz denne znižujú tlak krvi v sediacej alebo ležiacej polohe v najnižšom bode účinku (t.j. 24 hodín po podaní) v priemere o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) viac ako placebo.

Vrchol poklesu krvného tlaku sa dosiahne do 3-6 hodín po užití a antihypertenzný účinok pretrváva aspoň 24 hodín. Po 24 hodinách bola redukcia krvného tlaku pri odporúčaných dávkach 60-70% maximálnej diastolickej a systolickej odpovede. Najnižšia a priemerná odpoveď po 24 hodinách pri dávke 150 mg raz denne bola podobná, ako pri tej istej celkovej dávke podanej v dvoch denných dávkach.

Evidentné zníženie krvného tlaku Aprovelom nastane do 1-2 týždňov s maximálnym účinkom do 4-6 týždňov po zahájení liečby. Počas dlhodobej liečby antihypertenzívny účinok pretrváva. Po prerušení liečby sa krvný tlak postupne vracia na pôvodne hodnoty. Rebound fenomén hypertenzie nebol pozorovaný.

Tiazidové diuretiká majú pri liečbe irbesartanom aditívny účinok na zníženie krvného tlaku. U pacientov nedostatočne kontrolovaných samotným irbesartanom vedie prídanie nízkej dávky hydrochlórotiazidu (12,5 mg) raz denne k irbesartanu k ďalšej redukcii tlaku krvi v najnižšom bode účinku o 7-10/3-6 mm Hg (systolický/diastolický) v porovnaní s placebom.

Účinnosť Aprovelu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak, ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, pacienti čiernej pleti s hypertenziou odpovedali na monoterapiu irbesartanom v menšej miere. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlórotiazidu (napr. 12,5 mg denne), antihypertenzívna odpoveď sa u pacientov čiernej pleti približuje účinku u belošských pacientov.

Irbesartan nemá klinicky významný účinok na koncentráciu kyseliny močovej v sére alebo na sekréciu kyseliny močovej močom.

Pediatrická populácia

Zníženie krvného tlaku s 0,5 mg/kg (nízkymi), 1,5 mg/kg (strednými) a 4,5 mg/kg (vysokými) cieľovými titrovanými dávkami irbesartanu sa pozorovalo u 318 hypertenzívnych alebo rizikových (diabetických, rodinná anamnéza hypertenzie) detí a mladistvých vo veku 6 až 16 rokov počas trojtýždňového obdobia. Na konci troch týždňov bolo priemerné zníženie z pôvodných hodnôt v primárnej účinnosti kolísavé, ustálený systolický krvný tlak (seated systolic blood pressure, SeSBP) bol 11,7 mmHg (nízka dávka), 9,3 mmHg (stredná dávka), 13,2 mmHg (vysoká dávka). Medzi týmito dávkami nie je zrejмый signifikantný rozdiel. Dosiadnutá priemerná zmena ustáleného diastolického krvného tlaku (SeDBP) bola nasledovná: 3,8 mmHg (nízka dávka), 3,2 mmHg (stredná dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). Počas nasledujúceho dvojtýždňového obdobia boli pacienti randomizovaní buď na liečivo, alebo placebo, pacienti užívajúci placebo mali zvýšenie 2,4 a 2,0 mmHg u SeSBP a SeDBP v porovnaní s +0,1 a -0,3 mmHg zmenami u týchto všetkých dávok irbesartanu (pozri časť 4.2).

Hypertenzia a diabetes 2. typu s ochorením obličiek

Štúdia „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)“ ukazuje, že irbesartan znižuje progresiu ochorenia obličiek u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou. IDNT bola dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia sledujúca morbiditu a mortalitu, ktorá porovnávala Aprovel, amlodipín a placebo. Štúdie sa zúčastnilo 1 715 hypertenzných pacientov s diabetom 2. typu, proteinúriou ≥ 900 mg/deň a hladinou kreatinínu v sére 1,0-3,0 mg/dl, u ktorých sa skúmali dlhodobé účinky (v priemere 2,6 roka) Aprovelu na progresiu ochorenia obličiek a celkovú mortalitu. Pacientom bol titrovaný Aprovel v dávke od 75 mg až po udržiavaciu dávku 300 mg, amlodipín od 2,5 mg do

10 mg alebo placebo podľa tolerancie. Pacientom zo všetkých liečených skupín boli typicky podané 2 až 4 antihypertenzíva (napr. diuretiká, betablokátory, alfablokátory), z dôvodu dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku $\leq 135/85$ mmHg alebo redukcie systolického tlaku o 10 mmHg, ak boli východiskové hodnoty > 160 mmHg. Cieľové hodnoty krvného tlaku dosiahlo v placebo skupine šesťdesiat percent (60%) pacientov, zatiaľ čo v irbesartanovej a v amlodipínovej skupine bola táto hodnota dosiahnutá u 76% a 78%. Irbesartan významne znížil relatívne riziko výskytu primárneho kombinovaného koncového ukazovateľa, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne štádium ochorenia obličiek (ESRD) alebo celkovej mortality. Približne 33% pacientov v skupine liečenej irbesartanom dosiahlo primárny renálny kombinovaný ukazovateľ v porovnaní s 39% a 41% pacientov v placebovej a amlodipínom liečenej skupine [20% redukcia relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,024$) a 23% redukcia relatívneho rizika v porovnaní s amlodipínom ($p = 0,006$)]. Ak boli jednotlivé komponenty primárneho koncového ukazovateľa analyzované samostatne, nebol pozorovaný účinok na celkovú mortalitu, avšak na druhej strane bol pozorovaný pozitívny trend v znížení ESRD a významné zníženie zdvojnásobenia hladín kreatinínu v sére.

Liečebný efekt bol posudzovaný v podskupinách rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku, dĺžky trvania diabetu, východiskových hodnôt krvného tlaku, sérového kreatinínu a miery exkrécie albumínu. V ženskej a podskupine pacientov čiernej pleti, ktoré z celkovej populácie zúčastňujúcej sa štúdie predstavovali 32% a 26%, renálny úžitok nebol zrejмый, hoci sa pri hodnotení intervalov spoľahlivosti nedal úplne vylúčiť. Čo sa týka sekundárneho koncového ukazovateľa, výskytu fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, nebol v celej sledovanej populácii medzi tromi skupinami pozorovaný žiadny rozdiel. V irbesartanovej skupine bol však pozorovaný zvýšený výskyt nefatálneho IM u žien a znížený výskyt nefatálneho IM u mužov oproti placebo. Zvýšený výskyt nefatálneho IM a cievej mozgovej príhody bol pozorovaný u žien liečených irbesartanom oproti liečbe amlodipínom. V celkovej populácii sa znížil počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhania. Pre tieto zistenia u žien sa nenašlo žiadne primerané vysvetlenie.

Štúdia „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)“ ukazuje, že irbesartan v dávke 300 mg odďaľuje progresiu mikroalbuminúrie do zjavnej proteinúrie. IRMA 2 bola placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia sledujúca morbiditu, ktorej sa zúčastnilo 590 pacientov s diabetom 2. typu, mikroalbuminúriou (30-300 mg/deň) a normálnou funkciou obličiek (hodnota kreatinínu v sére $\leq 1,5$ mg/dl u mužov a $\leq 1,1$ mg/dl u žien). Štúdia skúmala dlhodobé účinky (2 roky) Aprovelu na progresiu mikroalbuminúrie do klinickej (zjavnej) proteinúrie (miera exkrécie močového albumínu (UAER) > 300 mg/deň a zvýšenie v UAER najmenej o 30% od východiskovej hodnoty). Cieľová hodnota krvného tlaku bola $\leq 135/85$ mmHg. Ďalšie antihypertenzíva (s vylúčením ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu-II a kalciových blokátorov dihydropyridínového typu) boli pridané podľa potreby na dosiahnutie cieľovej hodnoty krvného tlaku. Vo všetkých liečebných skupinách boli dosiahnuté podobné hodnoty krvného tlaku, v skupine liečenej irbesartanom s dávkou 300 mg dosiahlo sledovaný ukazovateľ klinickej proteinúrie menej jedincov (5,2%) ako v skupine s placebom (14,9%) alebo irbesartanom v dávke 150 mg (9,7%), čo predstavuje 70% zníženie relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,0004$) v prípade vyššej dávky. Počas prvých troch mesiacov liečby nebolo pozorované sprievodné zlepšenie glomerulárnej filtrácie (GFR). Spomalenie progresie do klinickej proteinúrie bolo zjavné už v prvých troch mesiacoch a pokračovalo počas nasledujúcich 2 rokov. Regresia k normoalbuminúrii (< 30 mg/deň) sa oveľa častejšie vyskytovala v skupine s Aprovelom 300 mg (34%), v porovnaní so skupinou s placebom (21%).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II. Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú užívať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom užití sa irbesartan dobre absorbuje: štúdie absolútnej biologickej dostupnosti ukázali hodnoty približne 60-80%. Súčasný príjem potravy biologickú dostupnosť irbesartanu významne neovplyvňuje.

Distribúcia

Väzba na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem je 53-93 litrov.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značenom ^{14}C , 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripočítať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni konjugáciou s kyselinou glukurónovou a oxidáciou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartan glukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má zanedbateľný efekt.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg (dvojnásobok maximálnej odporúčanej dávky); mechanizmus je neznámy. Maximum plazmatickej koncentrácie sa dosiahne 1,5-2 hodiny po perorálnom podaní. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní od začiatku dávkovania raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdií bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými subjektami (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa však významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávky potrebná.

Eliminácia

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žlčou aj obličkami. Po perorálnom alebo i.v. podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči, zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sa vylúčili močom ako nezmenený irbesartan.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika irbesartanu sa hodnotila u 23 hypertenzívnych detí po podaní jednotlivej alebo viacnásobnej dennej dávky irbesartanu (2 mg/kg) až do maximálnej dennej dávky 150 mg počas štyroch týždňov. Z týchto 23 detí bolo 21 hodnotených na porovnanie farmakokinetiky s dospelými (dvanásť detí bolo viac ako 12 ročných, deväť detí bolo od 6 do 12 rokov). Výsledky poukazujú na to, že pomer C_{max} , AUC a klírensu bol porovnateľný ako u dospelých pacientov užívajúcich 150 mg irbesartanu denne. Limitovaná akumulácia irbesartanu (18%) v plazme sa pozorovala po opakovaní jednej dennej dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené.

Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofíliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu), ktoré sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Terapeutické dávky irbesartanu u ľudí nespôsobujú relevantnú hyperpláziu/hypertrofiu renálnych juxtaglomerulárnych buniek.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite alebo karcinogenite.

Aj napriek tomu, že v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov irbesartan pri perorálnych dávkach spôsobil parentálnu toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/deň), vrátane úmrtnosti pri najvyššej dávke, fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené. Neboli pozorované žiadne významné vplyvy na počet žltých teliesok, implantáty alebo živé plody. Irbesartan neovplyvnil prežitie, vývoj alebo reprodukciu potomstva. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodný toxický účinok (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánný edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá rezorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy

Mikrokryštalická celulóza

Sodná soľ kroskarmelózy

Hypromelóza

Hydratovaný oxid kremičitý

Magnéziumstearát.

Filmotvorný povlak:

Monohydrát laktózy

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3000

Karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľky obsahujúce 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.

Škatuľky obsahujúce 28 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 30 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 56 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 84 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 90 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 98 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 56 x 1 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivé dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sanofi Clir SNC

54, rue La Boétie

F-75008 Paris - Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/97/046/021-025

EU/1/97/046/032

EU/1/97/046/035

EU/1/97/046/038

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. august 1997

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. august 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 300 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu.

Pomocná látka so známym účinkom: 102,00 mg monohydrátu laktózy v jednej filmom obalenej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Biele až sivobiele, bikonvexné a oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2873 vyrytým na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aprovel je indikovaný na liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Tiež je indikovaný na liečbu ochorenia obličiek u dospelých pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2. typu ako súčasť antihypertenzívneho liekového režimu (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Zvyčajná odporúčaná počiatočná a udržiavacia dávka je 150 mg raz denne, užitá s jedlom alebo bez jedla. Aprovel v dávke 150 mg raz denne poskytuje lepšiu 24 hodinovú kontrolu krvného tlaku ako 75 mg. O začatí liečby so 75 mg možno uvažovať najmä u hemodialyzovaných pacientov a u starších ľudí nad 75 rokov.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dávkou 150 mg raz denne je možné dávku Aprovelu zvýšiť na 300 mg alebo pridať iné antihypertenzívum (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Preukázalo sa, že prídanie diuretika, ako napríklad hydrochlórotiazidu k Aprovelu má aditívny účinok (pozri časť 4.5).

U pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu sa má začať dávkou 150 mg irbesartanu raz denne a postupne sa má zvyšovať na 300 mg raz denne, čo predstavuje uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe ochorení obličiek.

Renálny úžitok Aprovelu u pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu bol preukázaný v štúdiách, v ktorých sa irbesartan užíval súčasne s inými antihypertenzívami, ak bol potrebný na dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebné upravovať dávkovanie u pacientov s porušenou funkciou obličiek. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časť 4.4) sa má zväžiť nižšia úvodná dávka (75 mg).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie. Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Starší pacienti

U pacientov starších ako 75 rokov je možné uvažovať o úvodnej dávke 75 mg, zvyčajne však nie je potrebné dávkovanie u starších ľudí upravovať.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Aprovelu u detí vo veku od 0 do 18 rokov nebola skúmaná. Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2 ale nie je možné urobiť žiadne odporúčania pri dávkovaní.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Súbežné užívanie Aprovelu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Deplécia intravaskulárneho objemu: symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo zvracaní. Tieto stavy sa majú korigovať pred podaním Aprovelu.

Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jedinej funkčnej obličky, ak sú liečení liekmi ovplyvňujúcimi renín-angiotenzín-aldosterónový systém. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Aprovelom, podobný účinok sa pri receptorových antagonistoch angiotenzínu-II dá predpokladať.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Aprovel používa u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Aprovelu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

Hypertenzní pacienti s diabetom 2. typu a ochorením obličiek: účinky irbesartanu na výskyt renálnych a kardiovaskulárnych príhod neboli rovnaké u všetkých podskupín podrobených analýze, ktorá sa uskutočnila v rámci štúdie u pacientov s pokročilým ochorením obličiek. Obzvlášť sa účinky javili ako menej priaznivé u žien a u jedincov inej ako bielej rasy (pozri časť 5.1).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS): preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne užívať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Hyperkaliémia: ako pri terapii inými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, počas liečby s Aprovelom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, obzvlášť pri renálnom poškodení, vrátane zjavnej proteinúrie spôsobenej diabetickým ochorením obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní. U rizikových pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s Aprovelom (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča užívať Aprovel.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo receptorovými antagonistami angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním (pozri časť 4.5). Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

Tak, ako to bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, irbesartan a iní antagonisti angiotenzínu sú zrejme menej účinní pri znížení krvného tlaku u ľudí čiernej pleti než u príslušníkov iných rás, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii nízko-renínovej hypertenzie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

Gravidita: antagonisti receptora angiotenzínu-II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pediatrická populácia: irbesartan bol skúmaný v pediatrickej populácii vo veku 6 až 16 rokov, ale súčasné údaje sú nedostatočné, aby dokázali rozšírenie použitia u detí, kým budú dostupné ďalšie údaje (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

Laktóza: Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Diuretiká a iné antihypertenzíva: iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzné účinky irbesartanu; avšak Aprovel bol bezpečne podávaný s inými antihypertenzívami, akými sú betablokátory, dlhodobo pôsobiace blokátory kalciových kanálov a tiazidové diuretiká. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže viesť k objemovej deplécii a riziko hypotenzie sa zvyšuje v prípade úvodnej terapie Aprovelom (pozri časť 4.4).

Lieky obsahujúce aliskiren alebo inhibítory ACE: údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE,

blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Náhrady draslíka a draslík šetriace diuretiká: na základe skúseností s užívaním iných liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, súčasné podávanie draslík šetriacich diuretik, náhrad draslíka, substitúcia solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín), môže viesť k zvýšeniu hladiny sérového draslíka, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lítium: pri súčasnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zaznamenané reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity. Podobné účinky s irbesartanom boli doteraz veľmi zriedkavo zaznamenané. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisty angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.

Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršenia renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a potom, po zahájení sprievodnej terapie, sa musí zvážiť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarinom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podaním irbesartanu zmenená.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu-II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia AIIRA liečbe indukuje počas druhého a tretieho trimestra gravidity humánnu fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Aprovelu počas dojčenia, Aprovel sa neodporúča užívať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Nie je známe, či sa irbesartan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanov preukázali vylučovanie irbesartanu alebo jeho metabolitov do mlieka (pre podrobné informácie pozri 5.3).

Fertilita

Irbesartan nemal vplyv na fertilitu liečených potkanov a ich potomkov až do dávky navodzujúcej prvé príznaky parentálnej toxicity (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by mohol ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebo-kontrolovaných štúdiách s hypertenziou nebol rozdiel v celkovom výskyte nežiaducich účinkov medzi skupinami na irbesartane (56,2%) a placebe (56,5%). Ukončenie terapie vzhľadom na nejaký klinický alebo laboratórny nežiaduci účinok malo nižší výskyt u pacientov liečených irbesartanom (3,3%) ako placebom liečených pacientov (4,5%). Výskyt nežiaducich účinkov nesúvisel s dávkou (v rozmedzí odporúčenej dávky), pohlavím, vekom, rasou alebo dĺžkou liečby.

U diabetických pacientov s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa ortostatický závrat alebo ortostatická hypotenzia vyskytli u 0,5% pacientov (t.j. menej často) ale prevyšujú placebo.

Nasledujúca tabuľka prezentuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v placebo-kontrolovaných štúdiách, v ktorých 1 965 hypertenzných pacientov užívalo irbesartan. Údaje označené hviezdíčkom (*) sa vzťahujú na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli navyše u > 2% diabetických hypertenzných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou a ktoré prevyšovali placebo.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovných konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tiež sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené z postmarketingových skúseností. Nežiaduce reakcie sú získané zo spontánných hlásení.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Neznáme: trombocytopenia

Poruchy imunitného systému

Neznáme: hypersenzitívne reakcie ako sú angioedém, vyrážka, urtikária, anafylaktická reakcia, anafylaktický šok

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: hyperkaliémia

Poruchy nervového systému

Časté: závrat, ortostatický závrat*
Neznáme: vertigo, bolesť hlavy

Poruchy ucha a labyrintu

Neznáme: tinnitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: tachykardia

Poruchy ciev

Časté: ortostatická hypotenzia*
Menej časté: sčervenanie pokožky

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea/vracanie
Menej časté: hnačka, dyspepsia/pyróza
Neznáme: porucha chuti

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: žltáčka
Neznáme: hepatitída, abnormálna funkcia pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme: leukocytoklastická vaskulitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: muskuloskeletálna bolesť*
Neznáme: artralgia, myalgia (v niektorých prípadoch spájaná so zvýšenými plazmatickými hladinami kreatínkinázy), svalové kŕče

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme: porušená funkcia obličiek zahŕňajúca prípady obličkového zlyhania u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: sexuálna dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: únava
Menej časté: bolesť na hrudníku

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

- Veľmi časté:** Hyperkaliémia* sa vyskytla častejšie u diabetických pacientov liečených irbesartanom než placebo. U diabetických pacientov s hypertenziou s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 29,4% pacientov v skupine na irbesartane v dávke 300 mg a u 22% pacientov v skupine na placebe. U diabetických pacientov s hypertenziou s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 46,3% pacientov v skupine na irbesartane a 26,3% pacientov v skupine na placebe.
- Časté:** významné zvýšenia plazmatickej kreatínkinázy boli často pozorované u jedincov liečených irbesartanom (1,7%). Žiadne z týchto zvýšení nebolo spojené s identifikovateľnými klinickými muskuloskeletálnymi udalosťami. U 1,7% hypertenzných pacientov s pokročilým diabetickým ochorením obličiek liečených irbesartanom sa vyskytol pokles hemoglobínu*, ktorý nebol klinicky významný.

Pediatrická populácia

V randomizovanom skúšaní 318 hypertenzívnych detí a mladistvých vo veku od 6 do 16 rokov sa vyskytli nasledujúce nežiaduce reakcie v 3 týždňovej dvojito zaslepanej fáze: bolesť hlavy (7,9%), hypotenzia (2,2%), závrat (1,9%), kašeľ (0,9%). V 26 týždňovom otvorenom období tohto skúšania sa najčastejšie vyskytli laboratórne abnormality ako zvýšenie kreatinínu (6,5%) a zvýšenie hodnôt CK o 2% u detských príjemcov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti u dospelých osôb vystavených dávkam až do 900 mg/deň počas 8 týždňov, neodhalili žiadnu toxicitu. Ako najpravdepodobnejšie prejavy predávkovania sa predpokladajú hypotenzia a tachykardia a môže sa vyskytnúť aj bradykardia. O liečbe predávkovania Aprovelom nie sú dostupné špecifické informácie. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri predávkovaní môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty Angiotenzínu-II, samotné.

ATC kód C09C A04.

Mechanizmus účinku: irbesartan je účinný, perorálne aktívny, selektívny receptorový antagonista angiotenzínu-II (typ AT₁). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT₁ receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT₁) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka. Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Klinická účinnosť

Hypertenzia

Irbesartan znižuje tlak krvi s minimálnou zmenou srdcovej frekvencie. Zníženie tlaku krvi je závislé od dávky s tendenciou smerovať k plateau pri dávkach nad 300 mg raz denne. Dávky 150-300 mg raz denne znižujú tlak krvi v sediacej alebo ležiacej polohe v najnižšom bode účinku (t.j. 24 hodín po podaní) v priemere o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) viac ako placebo.

Vrchol poklesu krvného tlaku sa dosiahne do 3-6 hodín po užití a antihypertenzný účinok pretrváva aspoň 24 hodín. Po 24 hodinách bola redukcia krvného tlaku pri odporúčaných dávkach 60-70% maximálnej diastolickej a systolickej odpovede. Najnižšia a priemerná odpoveď po 24 hodinách pri dávke 150 mg raz denne bola podobná, ako pri tej istej celkovej dávke podanej v dvoch denných dávkach.

Evidentné zníženie krvného tlaku Aprovelom nastane do 1-2 týždňov s maximálnym účinkom do 4-6 týždňov po zahájení liečby. Počas dlhodobej liečby antihypertenzívny účinok pretrváva. Po prerušení liečby sa krvný tlak postupne vracia na pôvodne hodnoty. Rebound fenomén hypertenzie nebol pozorovaný.

Tiazidové diuretiká majú pri liečbe irbesartanom aditívny účinok na zníženie krvného tlaku. U pacientov nedostatočne kontrolovaných samotným irbesartanom vedie prídanie nízkej dávky hydrochlórotiazidu (12,5 mg) raz denne k irbesartanu k ďalšej redukcii tlaku krvi v najnižšom bode účinku o 7-10/3-6 mm Hg (systolický/diastolický) v porovnaní s placebom.

Účinnosť Aprovelu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak, ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, pacienti čiernej pleti s hypertenziou odpovedali na monoterapiu irbesartanom v menšej miere. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlórotiazidu (napr. 12,5 mg denne), antihypertenzívna odpoveď sa u pacientov čiernej pleti približuje účinku u beloškých pacientov.

Irbesartan nemá klinicky významný účinok na koncentráciu kyseliny močovej v sére alebo na sekréciu kyseliny močovej močom.

Pediatrická populácia

Zníženie krvného tlaku s 0,5 mg/kg (nízkymi), 1,5 mg/kg (strednými) a 4,5 mg/kg (vysokými) cieľovými titrovanými dávkami irbesartanu sa pozorovalo u 318 hypertenzívnych alebo rizikových (diabetických, rodinná anamnéza hypertenzie) detí a mladistvých vo veku 6 až 16 rokov počas trojtýždňového obdobia. Na konci troch týždňov bolo priemerné zníženie z pôvodných hodnôt v primárnej účinnosti kolísavé, ustálený systolický krvný tlak (seated systolic blood pressure, SeSBP) bol 11,7 mmHg (nízka dávka), 9,3 mmHg (stredná dávka), 13,2 mmHg (vysoká dávka). Medzi týmito dávkami nie je zrejмый signifikantný rozdiel. Dosiadnutá priemerná zmena ustáleného diastolického krvného tlaku (SeDBP) bola nasledovná: 3,8 mmHg (nízka dávka), 3,2 mmHg (stredná dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). Počas nasledujúceho dvojtýždňového obdobia boli pacienti randomizovaní buď na liečivo, alebo placebo, pacienti užívajúci placebo mali zvýšenie 2,4 a 2,0 mmHg u SeSBP a SeDBP v porovnaní s +0,1 a -0,3 mmHg zmenami u týchto všetkých dávok irbesartanu (pozri časť 4.2).

Hypertenzia a diabetes 2. typu s ochorením obličiek

Štúdia „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)“ ukazuje, že irbesartan znižuje progresiu ochorenia obličiek u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou. IDNT bola dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia sledujúca morbiditu a mortalitu, ktorá porovnávala Aprovel, amlodipín a placebo. Štúdie sa zúčastnilo 1 715 hypertenzných pacientov s diabetom 2. typu, proteinúriou ≥ 900 mg/deň a hladinou kreatinínu v sére 1,0-3,0 mg/dl, u ktorých sa skúmali dlhodobé účinky (v priemere 2,6 roka) Aprovelu na progresiu ochorenia obličiek a celkovú mortalitu. Pacientom

bol titrovaný Aprovel v dávke od 75 mg až po udržiavaciu dávku 300 mg, amlodipín od 2,5 mg do 10 mg alebo placebo podľa tolerancie. Pacientom zo všetkých liečených skupín boli typicky podané 2 až 4 antihypertenzíva (napr. diuretiká, betablokátory, alfablokátory), z dôvodu dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku $\leq 135/85$ mmHg alebo redukcie systolického tlaku o 10 mmHg, ak boli východiskové hodnoty > 160 mmHg. Cieľové hodnoty krvného tlaku dosiahlo v placebo skupine šesťdesiat percent (60%) pacientov, zatiaľ čo v irbesartanovej a v amlodipínovej skupine bola táto hodnota dosiahnutá u 76% a 78%. Irbesartan významne znížil relatívne riziko výskytu primárneho kombinovaného koncového ukazovateľa, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne štádium ochorenia obličiek (ESRD) alebo celkovej mortality. Približne 33% pacientov v skupine liečenej irbesartanom dosiahlo primárny renálny kombinovaný ukazovateľ v porovnaní s 39% a 41% pacientov v placebovej a amlodipínom liečenej skupine [20% redukcia relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,024$) a 23% redukcia relatívneho rizika v porovnaní s amlodipínom ($p = 0,006$)]. Ak boli jednotlivé komponenty primárneho koncového ukazovateľa analyzované samostatne, nebol pozorovaný účinok na celkovú mortalitu, avšak na druhej strane bol pozorovaný pozitívny trend v znížení ESRD a významné zníženie zdvojnásobenia hladín kreatinínu v sére.

Liečebný efekt bol posudzovaný v podskupinách rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku, dĺžky trvania diabetu, východiskových hodnôt krvného tlaku, sérového kreatinínu a miery exkrécie albumínu. V ženskej a podskupine pacientov čiernej pleti, ktoré z celkovej populácie zúčastňujúcej sa štúdie predstavovali 32% a 26%, renálny úžitok nebol zrejмый, hoci sa pri hodnotení intervalov spoľahlivosti nedal úplne vylúčiť. Čo sa týka sekundárneho koncového ukazovateľa, výskytu fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, nebol v celej sledovanej populácii medzi tromi skupinami pozorovaný žiadny rozdiel. V irbesartanovej skupine bol však pozorovaný zvýšený výskyt nefatálneho IM u žien a znížený výskyt nefatálneho IM u mužov oproti placebo. Zvýšený výskyt nefatálneho IM a cievej mozgovej príhody bol pozorovaný u žien liečených irbesartanom oproti liečbe amlodipínom. V celkovej populácii sa znížil počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhania. Pre tieto zistenia u žien sa nenašlo žiadne primerané vysvetlenie.

Štúdia „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)“ ukazuje, že irbesartan v dávke 300 mg oddiaľuje progresiu mikroalbuminúrie do zjavnej proteinúrie. IRMA 2 bola placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia sledujúca morbiditu, ktorej sa zúčastnilo 590 pacientov s diabetom 2. typu, mikroalbuminúriou (30-300 mg/deň) a normálnou funkciou obličiek (hodnota kreatinínu v sére $\leq 1,5$ mg/dl u mužov a $\leq 1,1$ mg/dl u žien). Štúdia skúmala dlhodobé účinky (2 roky) Aprovelu na progresiu mikroalbuminúrie do klinickej (zjavnej) proteinúrie (miera exkrécie močového albumínu (UAER) > 300 mg/deň a zvýšenie v UAER najmenej o 30% od východiskovej hodnoty). Cieľová hodnota krvného tlaku bola $\leq 135/85$ mmHg. Ďalšie antihypertenzíva (s vylúčením ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu-II a kalciových blokátorov dihydropyridínového typu) boli pridané podľa potreby na dosiahnutie cieľovej hodnoty krvného tlaku. Vo všetkých liečebných skupinách boli dosiahnuté podobné hodnoty krvného tlaku, v skupine liečenej irbesartanom s dávkou 300 mg dosiahlo sledovaný ukazovateľ klinickej proteinúrie menej jedincov (5,2%) ako v skupine s placebom (14,9%) alebo irbesartanom v dávke 150 mg (9,7%), čo predstavuje 70% zníženie relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,0004$) v prípade vyššej dávky. Počas prvých troch mesiacov liečby nebolo pozorované sprievodné zlepšenie glomerulárnej filtrácie (GFR). Spomalenie progresie do klinickej proteinúrie bolo zjavné už v prvých troch mesiacoch a pokračovalo počas nasledujúcich 2 rokov. Regresia k normoalbuminúrii (< 30 mg/deň) sa oveľa častejšie vyskytovala v skupine s Aprovelom 300 mg (34%), v porovnaní so skupinou s placebom (21%).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II. Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú užívať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom užití sa irbesartan dobre absorbuje: štúdie absolútnej biologickej dostupnosti ukázali hodnoty približne 60-80%. Súčasný príjem potravy biologickú dostupnosť irbesartanu významne neovplyvňuje.

Distribúcia

Väzba na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem je 53-93 litrov.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značenom ^{14}C , 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripočítať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni konjugáciou s kyselinou glukurónovou a oxidáciou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartan glukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má zanedbateľný efekt.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg (dvojnásobok maximálnej odporúčanej dávky); mechanizmus je neznámy. Maximum plazmatickej koncentrácie sa dosiahne 1,5-2 hodiny po perorálnom podaní. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3-3,5 ml/min. Polčas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní od začiatku dávkovania raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu (< 20%). V štúdiu bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými subjektami (18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa však významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávky potrebná.

Eliminácia

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žlčou aj obličkami. Po perorálnom alebo i.v. podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči, zvyšok v stolici. Menej ako 2% dávky sa vylúčili močom ako nezmenený irbesartan.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika irbesartanu sa hodnotila u 23 hypertenzívnych detí po podaní jednotlivej alebo viacnásobnej dennej dávky irbesartanu (2 mg/kg) až do maximálnej dennej dávky 150 mg počas štyroch týždňov. Z týchto 23 detí bolo 21 hodnotených na porovnanie farmakokinetiky s dospelými (dvanásť detí bolo viac ako 12 ročných, deväť detí bolo od 6 do 12 rokov). Výsledky poukazujú na to, že pomer C_{\max} , AUC a klírensu bol porovnateľný ako u dospelých pacientov užívajúcich 150 mg irbesartanu denne. Limitovaná akumulácia irbesartanu (18%) v plazme sa pozorovala po opakovaní jednej dennej dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené.

Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu), ktoré sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Terapeutické dávky irbesartanu u ľudí nespôsobujú relevantnú hyperpláziu/hypertrofiu renálnych juxtaglomerulárnych buniek.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite alebo karcinogenite.

Aj napriek tomu, že v štúdiách na samcoch a samiciach potkanov irbesartan pri perorálnych dávkach spôsobil parentálnu toxicitu (od 50 do 650 mg/kg/deň), vrátane úmrtnosti pri najvyššej dávke, fertilita a reprodukčná funkcia neboli ovplyvnené. Neboli pozorované žiadne významné vplyvy na počet žltých teliesok, implantáty alebo živé plody. Irbesartan neovplyvnil prežitie, vývoj alebo reprodukciu potomstva. Štúdie na zvieratách ukazujú, že rádioaktívne označený irbesartan je zistený u plodov potkanov a králikov. Irbesartan sa vylučuje do materského mlieka potkanov.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodný toxický účinok (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánný edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá rezorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich signifikantnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy

Mikrokryštalická celulóza

Sodná soľ kroskarmelózy

Hypromelóza

Hydratovaný oxid kremičitý

Magnéziumstearát.

Filmotvorný povlak:

Monohydrát laktózy

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3000

Karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľky obsahujúce 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.

Škatuľky obsahujúce 28 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 30 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 56 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 84 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 90 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 98 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľky obsahujúce 56 x 1 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sanofi Clir SNC

54, rue La Boétie

F-75008 Paris - Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/97/046/026-030

EU/1/97/046/033

EU/1/97/046/036

EU/1/97/046/039

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. august 1997

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. august 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať meno a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 75 mg tablety
irbesartan

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje: irbesartan 75 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ SARŽE

Č. sarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPOSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Aprovel 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČÍAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 75 mg tablety
irbesartan

2. NAZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Clir SNC

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

14 - 28 - 56 - 98 tabliet:

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

56 x 1 tableta:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 150 mg tablety
irbesartan

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje: irbesartan 150 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ SARŽE

Č. sarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPOSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Aprovel 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 150 mg tablety
irbesartan

2. NAZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Clir SNC

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

14 - 28 - 56 - 98 tabliet:

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

56 x 1 tableta:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 300 mg tablety
irbesartan

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje: irbesartan 300 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ SARŽE

Č. sarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPOSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Aprovel 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 300 mg tablety
irbesartan

2. NAZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Clir SNC

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

14 - 28 - 56 - 98 tabliet:

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

56 x 1 tableta:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 75 mg filmom obalené tablety
irbesartan

2. LIECIVO

Každá tableta obsahuje: irbesartan 75 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LATOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ SARŽE

Č. sarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPOSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Aprovel 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:

NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 75 mg tablety
irbesartan

2. NAZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Clir SNC

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabliet:

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

30 - 56 x 1 - 90 tabliet:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 150 mg filmom obalené tablety
irbesartan

2. LIECIVO

Každá tableta obsahuje: irbesartan 150 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LATOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ SARŽE

Č. sarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPOSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Aprovel 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:

NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 150 mg tablety
irbesartan

2. NAZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Clir SNC

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabliet:

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

30 - 56 x 1 - 90 tabliet:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 300 mg filmom obalené tablety
irbesartan

2. LIECIVO

Každá tableta obsahuje: irbesartan 300 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LATOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ SARŽE

Č. sarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPOSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Aprovel 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:

NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Aprovel 300 mg tablety
irbesartan

2. NAZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Clir SNC

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabliet:

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

30 - 56 x 1 - 90 tabliet:

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa
Aprovel 75 mg tablety
irbesartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Aprovel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aprovel
3. Ako užívať Aprovel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aprovel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Aprovel a na čo sa používa

Aprovel patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobuje ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Aprovel zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobuje rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku. Aprovel spomaľuje zhoršovanie funkcie obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom (cukrovkou) 2. typu.

Aprovel sa používa u dospelých pacientov na

- liečbu vysokého krvného tlaku (*esenciálnej hypertenzie*)
- ochranu obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ktorí majú laboratórne dôkazy o zhoršenej funkcii obličiek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aprovel

Neužívajte Aprovel

- ak ste **alergický** na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa užívaniu Aprovelu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- ak máte **cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek** a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Aprovel, obráťte sa na svojho lekára, **ak sa vás týka nasledovné:**

- ak **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- ak máte **problémy s obličkami**
- ak máte **problémy so srdcom**
- ak dostávate Aprovel na **diabetické obličkové ochorenie**. V tomto prípade vám má lekár pravidelne kontrolovať krvné testy, najmä hladinu draslíka v krvi v prípade zhoršenej funkcie obličiek
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) **alebo dostávate anestetiká**
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:

- inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
- aliskiren.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Aprovel“.

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Aprovel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Deti a dospievajúci

Tento liek nemá byť použitý u detí a dospievajúcich, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená.

Iné lieky a Aprovel

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:

Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Aprovel“ a „Upozornenia a opatrenia“).

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové výživové doplnky
- soli obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky (také ako určité diuretiká)
- lieky obsahujúce lítium.

Ak užívate lieky proti bolesti nazývané nesteroidové protizápalové lieky môže sa účinok irbesartanu znižovať.

Aprovel a jedlo a nápoje

Aprovel sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár vám poradí, aby ste prestali užívať Aprovel predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí vám aký liek máte užívať namiesto Aprovelu. Aprovel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Aprovel sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a váš lekár vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pri liečbe Aprovelom sa nepredpokladá ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Príležitostne sa však môže pri liečbe vysokého krvného tlaku vyskytnúť závrat alebo únava. Ak sa u vás prejavia uvedené ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi predtým, než budete šoférovať auto alebo používať stroje.

Aprovel obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Aprovel

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Spôsob používania

Aprovel sa užíva **perorálne**. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár). Aprovel sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Vašu dennú dávku sa snažte užívať každý deň približne v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Aprovelu, pokiaľ váš lekár nerozhodne inak.

▪ Pacienti s vysokým krvným tlakom

Zvyčajná dávka je 150 mg raz denne (dve tablety denne). Dávka môže byť neskôr zvýšená na 300 mg (štyri tablety denne) raz denne v závislosti na odozve vášho krvného tlaku.

▪ Pacienti s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ochorením obličiek

U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu predstavuje dávka 300 mg (štyri tablety denne) raz denne uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe pridruženého ochorenia obličiek.

Lekár môže odporučiť nižšiu dávku, hlavne na začiatku liečby u určitých pacientov, ako u pacientov podstupujúcich **hemodialýzu** alebo u ľudí **starších ako 75 rokov**.

Maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne 4-6 týždňov po začatí liečby.

Použitie u detí a dospelých

Aprovel sa nemá podávať deťom mladším ako 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltlo dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak užijete viac Aprovelu ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, kontaktujte ihneď svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Aprovel

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné a budú vyžadovať lekársku starostlivosť.

Ako u podobných liekov, vyskytli sa prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka) ako aj lokalizované svrbenie na tvári, perách a/alebo jazyku u pacientov užívajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z týchto symptómov alebo máte krátke dýchanie, **prestaňte užívať Aprovel a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Veľmi časté: môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí

Časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí

Menej časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií u pacientov liečených Aprovelom boli:

- Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí): ak trpíte na vysoký krvný tlak a diabetes 2. typu s ochorením obličiek môžu krvné testy ukázať zvýšenú hladinu draslíka
- Časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí): závrat, nutkanie na vracanie/vracanie, únava a krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré kontrolujú funkciu svalov a srdca (enzým kreatínkináza). U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu s ochorením obličiek sa pozoroval závrat najmä pri vstávaní z ležiacej alebo sediacej polohy, bolesť kĺbov a svalov a zníženie hladín bielkoviny červených buniek krvi (hemoglobín).
- Menej časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí): rýchle búšenie srdca, začervenanie, kašeľ, hnačka, porucha trávenia/pálenie záhy, sexuálna dysfunkcia (problémy sexuálneho správania), bolesť na hrudníku.

Niektoré nežiaduce účinky boli hlásené od uvedenia Aprovelu na trh. Nežiaduce účinky, ktorých frekvencia nie je známa, sú: pocit točenia, bolesť hlavy, porucha chuti, zvonenie v ušiach, svalové kŕče, bolesť kĺbov a svalov, znížený počet krvných doštičiek, neobvyklé poruchy funkcie pečene, zvýšená hladina draslíka v krvi, zhoršená funkcia obličiek, zápal drobných krvných ciev postihujúci najmä kožu (stav nazývaný leukocytoklastická vaskulitída) a závažná alergická reakcia (anafylaktický šok). Boli hlásené aj menej časté prípady žltacky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Aprovel

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Aprovel obsahuje

- Liečivo je irbesartan. Každá tableta Aprovel 75 mg obsahuje 75 mg irbesartanu.
- Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy, magnéziumstearát, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, kukuričný škrob a poloxamér 188. Pozri časť 2 „Aprovel obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá Aprovel a obsah balenia

Aprovel 75 mg tablety sú biele až sivobiele, bikonvexné a oválne s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2771 vyrytým na druhej strane.

Aprovel 75 mg tablety sú dodávané v blistroch v balení po 14, 28, 56, alebo 98 tabliet. Sú tiež dostupné aj blistrové balenia po 56 x 1 tabliet pre podávanie v nemocniciach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu/>

Písomná informácia pre používateľa
Aprovel 150 mg tablety
irbesartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Aprovel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aprovel
3. Ako užívať Aprovel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aprovel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Aprovel a na čo sa používa

Aprovel patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobuje ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Aprovel zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobuje rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku. Aprovel spomaľuje zhoršovanie funkcie obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom (cukrovkou) 2. typu.

Aprovel sa používa u dospelých pacientov na

- liečbu vysokého krvného tlaku (*esenciálnej hypertenzie*)
- ochranu obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ktorí majú laboratórne dôkazy o zhoršenej funkcii obličiek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aprovel

Neužívajte Aprovel

- ak ste **alergický** na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Aprovelu
- ak ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa užívaniu Aprovelu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- ak máte **cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek** a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Aprovel, obráťte sa na svojho lekára, **ak sa vás týka nasledovné:**

- ak **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- ak máte **problémy s obličkami**
- ak máte **problémy so srdcom**
- ak dostávate Aprovel na **diabetické obličkové ochorenie**. V tomto prípade vám má lekár pravidelne kontrolovať krvné testy, najmä hladinu draslíka v krvi v prípade zhoršenej funkcie obličiek
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) **alebo dostávate anestetiká**
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:

- inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
- aliskiren.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Aprovel“.

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Aprovel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Deti a dospievajúci

Tento liek nemá byť použitý u detí a dospievajúcich, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená.

Iné lieky a Aprovel

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:

Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Aprovel“ a „Upozornenia a opatrenia“).

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové výživové doplnky
- soli obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky (také ako určité diuretiká)
- lieky obsahujúce lítium.

Ak užívate lieky proti bolesti nazývané nesteroidové protizápalové lieky môže sa účinok irbesartanu znižovať.

Aprovel a jedlo a nápoje

Aprovel sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár vám poradí, aby ste prestali užívať Aprovel predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí vám aký liek máte užívať namiesto Aprovelu. Aprovel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Aprovel sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a váš lekár vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pri liečbe Aprovelom sa nepredpokladá ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Príležitostne sa však môže pri liečbe vysokého krvného tlaku vyskytnúť závrat alebo únava. Ak sa u vás prejavia uvedené ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi predtým, než budete šoférovať auto alebo používať stroje.

Aprovel obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Aprovel

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnik.

Spôsob používania

Aprovel sa užíva **perorálne**. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár). Aprovel sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Vašu dennú dávku sa snažte užívať každý deň približne v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Aprovelu, pokiaľ váš lekár nerozhodne inak.

▪ Pacienti s vysokým krvným tlakom

Zvyčajná dávka je 150 mg raz denne. Dávka môže byť neskôr zvýšená na 300 mg (dve tablety denne) raz denne v závislosti na odozve vášho krvného tlaku.

▪ Pacienti s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ochorením obličiek

U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu predstavuje dávka 300 mg (dve tablety denne) raz denne uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe pridruženého ochorenia obličiek.

Lekár môže odporučiť nižšiu dávku, hlavne na začiatku liečby u určitých pacientov, ako u pacientov podstupujúcich **hemodialýzu** alebo u ľudí **starších ako 75 rokov**.

Maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne 4-6 týždňov po začatí liečby.

Použitie u detí a dospelých

Aprovel sa nemá podávať deťom mladším ako 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltlo dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak užijete viac Aprovelu ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, kontaktujte ihneď svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Aprovel

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné a budú vyžadovať lekársku starostlivosť.

Ako u podobných liekov, vyskytli sa prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka) ako aj lokalizované svrbenie na tvári, perách a/alebo jazyku u pacientov užívajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z týchto symptómov alebo máte krátke dýchanie, **prestaňte užívať Aprovel a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Veľmi časté: môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí

Časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí

Menej časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií u pacientov liečených Aprovelom boli:

- Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí): ak trpíte na vysoký krvný tlak a diabetes 2. typu s ochorením obličiek môžu krvné testy ukázať zvýšenú hladinu draslíka
- Časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí): závrat, nutkanie na vracanie/vracanie, únava a krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré kontrolujú funkciu svalov a srdca (enzým kreatínkináza). U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu s ochorením obličiek sa pozoroval závrat najmä pri vstávaní z ležiacej alebo sediacej polohy, bolesť kĺbov a svalov a zníženie hladín bielkoviny červených buniek krvi (hemoglobín).
- Menej časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí): rýchle búšenie srdca, začervenanie, kašeľ, hnačka, porucha trávenia/pálenie záhy, sexuálna dysfunkcia (problémy sexuálneho správania), bolesť na hrudníku.

Niektoré nežiaduce účinky boli hlásené od uvedenia Aprovelu na trh. Nežiaduce účinky ktorých frekvencia nie je známa sú: pocit točenia, bolesť hlavy, porucha chuti, zvonenie v ušiach, svalové kŕče, bolesť kĺbov a svalov, znížený počet krvných doštičiek, neobvyklé poruchy funkcie pečene, zvýšená hladina draslíka v krvi, zhoršená funkcia obličiek, zápal drobných krvných ciev postihujúci najmä kožu (stav nazývaný leukocytoklastická vaskulitída) a závažná alergická reakcia (anafylaktický šok). Boli hlásené aj menej časté prípady žltacky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Aprovel

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Aprovel obsahuje

- Liečivo je irbesartan. Každá tableta Aprovel 150 mg obsahuje 150 mg irbesartanu.
- Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy, magnéziumstearát, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, kukuričný škrob a poloxamér 188. Pozri časť 2 „Aprovel obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá Aprovel a obsah balenia

Aprovel 150 mg tablety sú biele až sivobiele, bikonvexné a oválne s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2772 vyrytým na druhej strane.

Aprovel 150 mg tablety sú dodávané v blistroch v balení po 14, 28, 56, alebo 98 tabliet. Sú tiež dostupné aj blistrové balenia po 56 x 1 tabliet pre podávanie v nemocniciach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu/>

Písomná informácia pre používateľa
Aprovel 300 mg tablety
irbesartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Aprovel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aprovel
3. Ako užívať Aprovel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aprovel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Aprovel a na čo sa používa

Aprovel patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobuje ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Aprovel zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobuje rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku. Aprovel spomaľuje zhoršovanie funkcie obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom (cukrovkou) 2. typu.

Aprovel sa používa u dospelých pacientov na

- liečbu vysokého krvného tlaku (*esenciálnej hypertenzie*)
- ochranu obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ktorí majú laboratórne dôkazy o zhoršenej funkcii obličiek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aprovel

Neužívajte Aprovel

- ak ste **alergický** na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa užívaniu Aprovelu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- ak máte **cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek** a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Aprovel, obráťte sa na svojho lekára, **ak sa vás týka nasledovné:**

- ak **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- **ak máte problémy s obličkami**
- ak máte **problémy so srdcom**
- ak dostávate Aprovel na **diabetické obličkové ochorenie**. V tomto prípade vám má lekár pravidelne kontrolovať krvné testy, najmä hladinu draslíka v krvi v prípade zhoršenej funkcie obličiek
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) **alebo dostávate anestetiká**
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:

- inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
- aliskiren.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Aprovel“.

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Aprovel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Deti a dospelí

Tento liek nemá byť použitý u detí a dospelých, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená.

Iné lieky a Aprovel

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:

Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Aprovel“ a „Upozornenia a opatrenia“).

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové výživové doplnky
- soli obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky (také ako určité diuretiká)
- lieky obsahujúce lítium.

Ak užívate lieky proti bolesti nazývané nesteroidové protizápalové lieky môže sa účinok irbesartanu znižovať.

Aprovel a jedlo a nápoje

Aprovel sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár vám poradí, aby ste prestali užívať Aprovel predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí vám aký liek máte užívať namiesto Aprovelu. Aprovel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Aprovel sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a váš lekár vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pri liečbe Aprovelom sa nepredpokladá ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Príležitostne sa však môže pri liečbe vysokého krvného tlaku vyskytnúť závrat alebo únava. Ak sa u vás prejavujú uvedené ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi predtým, než budete šoférovať auto alebo používať stroje.

Aprovel obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Aprovel

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Spôsob používania

Aprovel sa užíva **perorálne**. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár). Aprovel sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Vašu dennú dávku sa snažte užívať každý deň približne v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Aprovelu, pokiaľ váš lekár nerozhodne inak.

▪ Pacienti s vysokým krvným tlakom

Zvyčajná dávka je 150 mg raz denne. Dávka môže byť neskôr zvýšená na 300 mg raz denne v závislosti na odozve vášho krvného tlaku.

▪ Pacienti s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ochorením obličiek

U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu predstavuje dávka 300 mg raz denne uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe pridruženého ochorenia obličiek.

Lekár môže odporučiť nižšiu dávku, hlavne na začiatku liečby u určitých pacientov, ako u pacientov podstupujúcich **hemodialýzu** alebo u ľudí **starších ako 75 rokov**.

Maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne 4-6 týždňov po začatí liečby.

Použitie u detí a dospelých

Aprovel sa nemá podávať deťom mladším ako 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltlo dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak užijete viac Aprovelu ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, kontaktujte ihneď svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Aprovel

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné a budú vyžadovať lekársku starostlivosť.

Ako u podobných liekov, vyskytli sa prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka) ako aj lokalizované svrbenie na tvári, perách a/alebo jazyku u pacientov užívajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z týchto symptómov alebo máte krátke dýchanie, **prestaňte užívať Aprovel a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Veľmi časté: môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí

Časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí

Menej časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií u pacientov liečených Aprovelom boli:

- Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí): ak trpíte na vysoký krvný tlak a diabetes 2. typu s ochorením obličiek môžu krvné testy ukázať zvýšenú hladinu draslíka
- Časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí): závrat, nutkanie na vracanie/vracanie, únava a krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré kontrolujú funkciu svalov a srdca (enzým kreatínkináza). U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu s ochorením obličiek sa pozoroval závrat najmä pri vstávaní z ležiacej alebo sediacej polohy, bolesť kĺbov a svalov a zníženie hladín bielkoviny červených buniek krvi (hemoglobín).
- Menej časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí): rýchle búšenie srdca, začervenanie, kašeľ, hnačka, porucha trávenia/pálenie záhy, sexuálna dysfunkcia (problémy sexuálneho správania), bolesť na hrudníku.

Niektoré nežiaduce účinky boli hlásené od uvedenia Aprovelu na trh. Nežiaduce účinky ktorých frekvencia nie je známa sú: pocit točenia, bolesť hlavy, porucha chuti, zvonenie v ušiach, svalové kŕče, bolesť kĺbov a svalov, znížený počet krvných doštičiek, neobvyklé poruchy funkcie pečene, zvýšená hladina draslíka v krvi, zhoršená funkcia obličiek, zápal drobných krvných ciev postihujúci najmä kožu (stav nazývaný leukocytoklastická vaskulitída) a závažná alergická reakcia (anafylaktický šok). Boli hlásené aj menej časté prípady žltacky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Aprovel

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri: po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Aprovel obsahuje

- Liečivo je irbesartan. Každá tableta Aprovel 300 mg obsahuje 300 mg irbesartanu.
- Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy, magnéziumstearát, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, kukuričný škrob a poloxamér 188. Pozri časť 2 „Aprovel obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá Aprovel a obsah balenia

Aprovel 300 mg tablety sú biele až sivobiele, bikonvexné a oválne s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2773 vyrytým na druhej strane.

Aprovel 300 mg tablety sú dodávané v blistroch v balení po 14, 28, 56, alebo 98 tabliet. Sú tiež dostupné aj blistrové balenia po 56 x 1 tabliet pre podávanie v nemocniciach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu/>

Písomná informácia pre používateľa
Aprovel 75 mg filmom obalené tablety
irbesartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Aprovel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aprovel
3. Ako užívať Aprovel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aprovel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Aprovel a na čo sa používa

Aprovel patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobuje ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Aprovel zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobuje rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku. Aprovel spomaľuje zhoršovanie funkcie obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom (cukrovkou) 2. typu.

Aprovel sa používa u dospelých pacientov na

- liečbu vysokého krvného tlaku (*esenciálnej hypertenzie*)
- ochranu obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ktorí majú laboratórne dôkazy o zhoršenej funkcii obličiek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aprovel

Neužívajte Aprovel

- ak ste **alergický** na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa užívaniu Aprovelu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- ak máte **cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek** a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Aprovel, obráťte sa na svojho lekára, ak sa vás týka nasledovné:

- ak **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- ak máte **problémy s obličkami**
- ak máte **problémy so srdcom**
- ak dostávate Aprovel na **diabetické obličkové ochorenie**. V tomto prípade vám má lekár pravidelne kontrolovať krvné testy, najmä hladinu draslíka v krvi v prípade zhoršenej funkcie obličiek
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) **alebo dostávate anestetiká**
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:

- inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
- aliskiren.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Aprovel“.

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Aprovel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Deti a dospievajúci

Tento liek nemá byť použitý u detí a dospievajúcich, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená.

Iné lieky a Aprovel

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:

Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Aprovel“ a „Upozornenia a opatrenia“).

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové výživové doplnky
- soli obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky (také ako určité diuretiká)
- lieky obsahujúce lítium.

Ak užívate lieky proti bolesti nazývané nesteroidové protizápalové lieky môže sa účinok irbesartanu znižovať.

Aprovel a jedlo a nápoje

Aprovel sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár vám poradí, aby ste prestali užívať Aprovel predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí vám aký liek máte užívať namiesto Aprovelu. Aprovel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Aprovel sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a váš lekár vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pri liečbe Aprovelom sa nepredpokladá ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Príležitostne sa však môže pri liečbe vysokého krvného tlaku vyskytnúť závrat alebo únava. Ak sa u vás prejavujú uvedené ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi predtým, než budete šoférovať auto alebo používať stroje.

Aprovel obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Aprovel

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Spôsob používania

Aprovel sa užíva **perorálne**. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár). Aprovel sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Vašu dennú dávku sa snažte užívať každý deň približne v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Aprovelu, pokiaľ váš lekár nerozhodne inak.

▪ Pacienti s vysokým krvným tlakom

Zvyčajná dávka je 150 mg raz denne (dve tablety denne). Dávka môže byť neskôr zvýšená na 300 mg (štyri tablety denne) raz denne v závislosti na odozve Vášho krvného tlaku.

▪ Pacienti s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ochorením obličiek

U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu predstavuje dávka 300 mg (štyri tablety denne) raz denne uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe pridruženého ochorenia obličiek.

Lekár môže odporučiť nižšiu dávku, hlavne na začiatku liečby u určitých pacientov, ako u pacientov podstupujúcich **hemodialýzu** alebo u ľudí **starších ako 75 rokov**.

Maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne 4-6 týždňov po začatí liečby.

Použitie u detí a dospelých

Aprovel sa nemá podávať deťom mladším ako 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltlo dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak užijete viac Aprovelu ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, kontaktujte ihneď svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Aprovel

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné a budú vyžadovať lekársku starostlivosť.

Ako u podobných liekov, vyskytli sa prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka) ako aj lokalizované svrbenie na tvári, perách a/alebo jazyku u pacientov užívajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z týchto symptómov alebo máte krátke dýchanie, **prestaňte užívať Aprovel a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Veľmi časté: môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí

Časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí

Menej časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií u pacientov liečených Aprovelom boli:

- Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí): ak trpíte na vysoký krvný tlak a diabetes 2. typu s ochorením obličiek môžu krvné testy ukázať zvýšenú hladinu draslíka
- Časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí): závrat, nutkanie na vracanie/vracanie, únava a krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré kontrolujú funkciu svalov a srdca (enzým kreatínkináza). U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu s ochorením obličiek sa pozoroval závrat najmä pri vstávaní z ležiacej alebo sediacej polohy, bolesť kĺbov alebo svalov a zníženie hladín bielkoviny červených buniek krvi (hemoglobín).
- Menej časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí): rýchle búšenie srdca, začervenanie, kašeľ, hnačka, porucha trávenia/pálenie záhy, sexuálna dysfunkcia (problémy sexuálneho správania), bolesť na hrudníku.

Niektoré nežiaduce účinky boli hlásené od uvedenia Aprovelu na trh. Nežiaduce účinky ktorých frekvencia nie je známa sú: pocit točenia, bolesť hlavy, porucha chuti, zvonenie v ušiach, svalové kŕče, bolesť kĺbov a svalov, znížený počet krvných doštičiek, neobvyklé poruchy funkcie pečene, zvýšená hladina draslíka v krvi, zhoršená funkcia obličiek, zápal drobných krvných ciev postihujúci najmä kožu (stav nazývaný leukocytoklastická vaskulitída) a závažná alergická reakcia (anafylaktický šok). Boli hlásené aj menej časté prípady žltacky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Aprovel

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri: po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Nelikvidujte lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Aprovel obsahuje

- Liečivo je irbesartan. Každá tableta Aprovel 75 mg obsahuje 75 mg irbesartanu.
- Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, hydratovaný oxid kremičitý, magnéziumstearát, oxid titaničitý, makrogol, karnaubský vosk. Pozri časť 2 „Aprovel obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá Aprovel a obsah balenia

Aprovel 75 mg filmom obalené tablety sú biele až sivobiele, bikonvexné a oválne s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2871 vyrytým na druhej strane.

Aprovel 75 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistroch v balení po 14, 28, 30, 56, 84, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet. Sú tiež dostupné aj blisterové balenia po 56 x 1 filmom obalených tabliet pre podávanie v nemocniciach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

Písomná informácia pre používateľa
Aprovel 150 mg filmom obalené tablety
irbesartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Aprovel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aprovel
3. Ako užívať Aprovel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aprovel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Aprovel a na čo sa používa

Aprovel patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobuje ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Aprovel zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobuje rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku. Aprovel spomaľuje zhoršovanie funkcie obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom (cukrovkou) 2. typu.

Aprovel sa používa u dospelých pacientov na

- liečbu vysokého krvného tlaku (*esenciálnej hypertenzie*)
- ochranu obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ktorí majú laboratórne dôkazy o zhoršenej funkcii obličiek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aprovel

Neužívajte Aprovel

- ak ste **alergický** na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa užívaniu Aprovelu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- ak máte **cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek** a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Aprovel, obráťte sa na svojho lekára, **ak sa Vás týka nasledovné:**

- ak **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- ak máte **problémy s obličkami**
- ak máte **problémy so srdcom**
- ak dostávate Aprovel na **diabetické obličkové ochorenie**. V tomto prípade vám má lekár pravidelne kontrolovať krvné testy, najmä hladinu draslíka v krvi v prípade zhoršenej funkcie obličiek
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) **alebo dostávate anestetiká**
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:

- inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
- aliskiren.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Aprovel“.

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Aprovel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Deti a dospelí

Tento liek nemá byť použitý u detí a dospelých, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená.

Iné lieky a Aprovel

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:

Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Aprovel“ a „Upozornenia a opatrenia“).

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové výživové doplnky
- soli obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky (také ako určité diuretiká)
- lieky obsahujúce lítium.

Ak užívate lieky proti bolesti nazývané nesteroidové protizápalové lieky môže sa účinok irbesartanu znižovať.

Aprovel a jedlo a nápoje

Aprovel sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár vám poradí, aby ste prestali užívať Aprovel predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí vám aký liek máte užívať namiesto Aprovelu. Aprovel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Aprovel sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a váš lekár vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pri liečbe Aprovelom sa nepredpokladá ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Príležitostne sa však môže pri liečbe vysokého krvného tlaku vyskytnúť závrat alebo únava. Ak sa u vás prejavujú uvedené ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi predtým, než budete šoférovať auto alebo používať stroje.

Aprovel obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Aprovel

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Spôsob používania

Aprovel sa užíva **perorálne**. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár). Aprovel sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Vašu dennú dávku sa snažte užívať každý deň približne v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Aprovelu, pokiaľ váš lekár nerozhodne inak.

▪ Pacienti s vysokým krvným tlakom

Zvyčajná dávka je 150 mg raz denne. Dávka môže byť neskôr zvýšená na 300 mg (dve tablety denne) raz denne v závislosti na odozve vášho krvného tlaku.

▪ Pacienti s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ochorením obličiek

U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu predstavuje dávka 300 mg (dve tablety denne) raz denne uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe pridruženého ochorenia obličiek.

Lekár môže odporučiť nižšiu dávku, hlavne na začiatku liečby u určitých pacientov, ako u pacientov podstupujúcich **hemodialýzu** alebo u ľudí **starších ako 75 rokov**.

Maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne 4-6 týždňov po začatí liečby.

Použitie u detí a dospievajúcich

Aprovel sa nemá podávať deťom mladším ako 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltlo dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak užíjete viac Aprovelu ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, kontaktujte ihneď svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Aprovel

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné a budú vyžadovať lekársku starostlivosť.

Ako u podobných liekov, vyskytli sa prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka) ako aj lokalizované svrbenie na tvári, perách a/alebo jazyku u pacientov užívajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z týchto symptómov alebo máte krátke dýchanie, **prestaňte užívať Aprovel a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Veľmi časté: môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí

Časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí

Menej časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií u pacientov liečených Aprovelom boli:

- Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí): ak trpíte na vysoký krvný tlak a diabetes 2. typu s ochorením obličiek môžu krvné testy ukázať zvýšenú hladinu draslíka
- Časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí): závrat, nutkanie na vracanie/vracanie, únava a krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré kontrolujú funkciu svalov a srdca (enzým kreatínkináza). U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu s ochorením obličiek sa pozoroval závrat najmä pri vstávaní z ležiacej alebo sediacej polohy, bolesť kĺbov alebo svalov a zníženie hladín bielkoviny červených buniek krvi (hemoglobín).
- Menej časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí): rýchle búšenie srdca, začervenanie, kašeľ, hnačka, porucha trávenia/pálenie záhy, sexuálna dysfunkcia (problémy sexuálneho správania), bolesť na hrudníku.

Niektoré nežiaduce účinky boli hlásené od uvedenia Aprovelu na trh. Nežiaduce účinky, ktorých frekvencia nie je známa, sú: pocit točenia, bolesť hlavy, porucha chuti, zvonenie v ušiach, svalové kŕče, bolesť kĺbov a svalov, znížený počet krvných doštičiek, neobvyklé poruchy funkcie pečene, zvýšená hladina draslíka v krvi, zhoršená funkcia obličiek, zápal drobných krvných ciev postihujúci najmä kožu (stav nazývaný leukocytoklastická vaskulitída) a závažná alergická reakcia (anafylaktický šok). Boli hlásené aj menej časté prípady žltacky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Aprovel

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri: po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Aprovel obsahuje

- Liečivo je irbesartan. Každá tableta Aprovel 150 mg obsahuje 150 mg irbesartanu.
- Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, hydratovaný oxid kremičitý, magnéziumstearát, oxid titaničitý, makrogol, karnaubský vosk. Pozri časť 2 „Aprovel obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá Aprovel a obsah balenia

Aprovel 150 mg filmom obalené tablety sú biele až sivobiele, bikonvexné a oválne s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2872 vyrytým na druhej strane.

Aprovel 150 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistroch v balení po 14, 28, 30, 56, 84, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet. Sú tiež dostupné aj blistrové balenia po 56 x 1 filmom obalených tabliet pre podávanie v nemocniciach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

Písomná informácia pre používateľa
Aprovel 300 mg filmom obalené tablety
irbesartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Aprovel a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aprovel
3. Ako užívať Aprovel
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aprovel
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Aprovel a na čo sa používa

Aprovel patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobuje ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Aprovel zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobuje rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku. Aprovel spomaľuje zhoršovanie funkcie obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom (cukrovkou) 2. typu.

Aprovel sa používa u dospelých pacientov na

- liečbu vysokého krvného tlaku (*esenciálnej hypertenzie*)
- ochranu obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ktorí majú laboratórne dôkazy o zhoršenej funkcii obličiek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aprovel

Neužívajte Aprovel

- ak ste **alergický** na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa užívaniu Aprovelu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)
- ak máte **cukrovku alebo poruchu funkcie obličiek** a užívate liek na zníženie krvného tlaku obsahujúci aliskiren

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Aprovel, obráťte sa na svojho lekára, ak sa vás týka nasledovné:

- ak **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- ak máte **problémy s obličkami**
- ak máte **problémy so srdcom**
- ak dostávate Aprovel na **diabetické obličkové ochorenie**. V tomto prípade vám má lekár pravidelne kontrolovať krvné testy, najmä hladinu draslíka v krvi v prípade zhoršenej funkcie obličiek
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) **alebo dostávate anestetiká**
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého tlaku krvi:

- inhibítor ACE (napríklad enalapril, lizinopril, ramipril), najmä ak máte problémy s obličkami súvisiace s cukrovkou.
- aliskiren.

Lekár vám môže pravidelne kontrolovať funkciu obličiek, krvný tlak a množstvo elektrolytov (napríklad draslíka) v krvi.

Pozri tiež informácie v časti „Neužívajte Aprovel“.

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Aprovel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Deti a dospelí

Tento liek nemá byť použitý u detí a dospelých, pretože bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená.

Iné lieky a Aprovel

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné opatrenia:

Ak užívate inhibítor ACE alebo aliskiren (pozri tiež informácie v častiach „Neužívajte Aprovel“ a „Upozornenia a opatrenia“).

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové výživové doplnky
- soli obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky (také ako určité diuretiká)
- lieky obsahujúce lítium.

Ak užívate lieky proti bolesti nazývané nesteroidové protizápalové lieky môže sa účinok irbesartanu znižovať.

Aprovel a jedlo a nápoje

Aprovel sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár vám poradí, aby ste prestali užívať Aprovel predtým ako otehotniete alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí vám aký liek máte užívať namiesto Aprovelu. Aprovel sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Aprovel sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a váš lekár vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Pri liečbe Aprovelom sa nepredpokladá ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Príležitostne sa však môže pri liečbe vysokého krvného tlaku vyskytnúť závrat alebo únava. Ak sa u vás prejavujú uvedené ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi predtým, než budete šoférovať auto alebo používať stroje.

Aprovel obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Aprovel

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Spôsob používania

Aprovel sa užíva **perorálne**. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár). Aprovel sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Vašu dennú dávku sa snažte užívať každý deň približne v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Aprovelu, pokiaľ váš lekár nerozhodne inak.

▪ Pacienti s vysokým krvným tlakom

Zvyčajná dávka je 150 mg raz denne. Dávka môže byť neskôr zvýšená na 300 mg raz denne v závislosti na odozve vášho krvného tlaku.

▪ Pacienti s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ochorením obličiek

U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu predstavuje dávka 300 mg raz denne uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe pridruženého ochorenia obličiek.

Lekár môže odporučiť nižšiu dávku, hlavne na začiatku liečby u určitých pacientov, ako u pacientov podstupujúcich **hemodialýzu** alebo u ľudí **starších ako 75 rokov**.

Maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne 4-6 týždňov po začatí liečby.

Použitie u detí a dospievajúcich

Aprovel sa nemá podávať deťom mladším ako 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltlo dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak užijete viac Aprovelu ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, kontaktujte ihneď svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Aprovel

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné a budú vyžadovať lekársku starostlivosť.

Ako u podobných liekov, vyskytli sa prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka) ako aj lokalizované svrbenie na tvári, perách a/alebo jazyku u pacientov užívajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z týchto symptómov alebo máte krátke dýchanie, **prestaňte užívať Aprovel a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Veľmi časté: môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí

Časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí

Menej časté: môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií u pacientov liečených Aprovelom boli:

- Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí): ak trpíte na vysoký krvný tlak a diabetes 2. typu s ochorením obličiek môžu krvné testy ukázať zvýšenú hladinu draslíka
- Časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí): závrat, nutkanie na vracanie/vracanie, únava a krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré kontrolujú funkciu svalov a srdca (enzým kreatínkináza). U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu s ochorením obličiek sa pozoroval závrat najmä pri vstávaní z ležiacej alebo sediacej polohy, bolesť kĺbov alebo svalov a zníženie hladín bielkoviny červených buniek krvi (hemoglobín).
- Menej časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 ľudí): rýchle búšenie srdca, začervenanie, kašeľ, hnačka, porucha trávenia/pálenie záhy, sexuálna dysfunkcia (problémy sexuálneho správania), bolesť na hrudníku.

Niektoré nežiaduce účinky boli hlásené od uvedenia Aprovelu na trh. Nežiaduce účinky ktorých frekvencia nie je známa sú: pocit točenia, bolesť hlavy, porucha chuti, zvonenie v ušiach, svalové kŕče, bolesť kĺbov a svalov, znížený počet krvných doštičiek, neobvyklé poruchy funkcie pečene, zvýšená hladina draslíka v krvi, zhoršená funkcia obličiek, zápal drobných krvných ciev postihujúci najmä kožu (stav nazývaný leukocytoklastická vaskulitída) a závažná alergická reakcia (anafylaktický šok). Boli hlásené aj menej časté prípady žltacky (zožltnutie kože a/alebo očných bielok).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Aprovel

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri: po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Aprovel obsahuje

- Liečivo je irbesartan. Každá tableta Aprovel 300 mg obsahuje 300 mg irbesartanu.
- Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, hydratovaný oxid kremičitý, magnéziumstearát, oxid titaničitý, makrogol, karnaubský vosk. Pozri časť 2 „Aprovel obsahuje laktózu“.

Ako vyzerá Aprovel a obsah balenia

Aprovel 300 mg filmom obalené tablety sú biele až sivobiele, bikonvexné a oválne s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2873 vyrytým na druhej strane.

Aprovel 300 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistroch v balení po 14, 28, 30, 56, 84, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet. Sú tiež dostupné aj blisterové balenia po 56 x 1 filmom obalených tabliet pre podávanie v nemocniciach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Sanofi Clir SNC
54 rue La Boétie
F-75008 Paris - Francúzsko

Výrobca:

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

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536389

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

sanofi-aventis - 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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>