

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aprovel 75 mg tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tabletit sisältävät 75 mg irbesartaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 15,37 mg laktoosimonohydraattia/tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai vaalea, kaksoiskupera ja soikea tabletti, jossa on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2771.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aprovel on tarkoitettu aikuisten essentiaalisen hypertension hoitoon.

Se on myös tarkoitettu munuaistaudin hoitoon tyypin 2 diabetesta sairastaville hypertensiivisille aikuispotilaille muun verenpainelääkityksen lisäksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelunormaalialoitus- ja ylläpitoannos on 150 mg kerran päivässä, joko aterian yhteydessä tai muulloin. Annettaessa Aprovel-valmistetta 150 mg kerran päivässä verenpaine pysyy 24 tunnin ajan tavallisesti paremmin hallinnassa kuin 75 mg:n annoksella. 75 mg:n aloitusannosta tulisi kuitenkin harkita, esimerkiksi hemodialyysipotilaille ja yli 75-vuotiaille vanhuksille.

Potilailla, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 150 mg:n Aprovel-annoksella kerran päivässä, voidaan annosta nostaa 300 mg:aan, tai lisätä hoitoon muita verenpainelääkkeitä (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Etenkin diureetin, kuten hydroklooritiatsidin, lisäämisellä Aprovel-hoitoon on havaittu olevan additiivinen vaikutus (ks. kohta 4.5).

Hypertensiivisille aikuistyyppin diabetesta sairastaville potilaille irbesartaanihoito aloitetaan annostuksella 150 mg kerran päivässä, ja annostus nostetaan vähitellen 300 mg:aan kerran päivässä, joka on suositeltu ylläpitoannostus munuaistaudin hoidossa.

Aprovel-valmisteen suotuisa munuaisvaikutus hypertensiivisten aikuistyyppin diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa perustuu tutkimuksiin, joissa irbesartaania annettiin tarvittaessa muun verenpainelääkityksen lisänä tavoiteverenpaineen saavuttamiseksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysipotilailla tulisi harkita pienempää aloitusannosta (75 mg) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Iäkkäät

Vaikka 75 mg:n annosta tulee harkita aloitettaessa hoito yli 75-vuotiaille potilaille, annosta ei yleensä tarvitse iäkkäillä muuttaa.

Pediatriset potilaat

Aprovel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Aprovel-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Intravaskulaarisen volyymin vaje: oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen Aprovel-hoidon aloittamista.

Renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilaalla, jolla on moleminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja jota hoidetaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu Aprovel-hoidon yhteydessä, angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhteydessä voidaan olettaa esiintyvän samanlaista vaikutusta.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa Aprovel-valmisteella munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium- ja kreatiniinitason säännöllistä seurantaa. Aprovelin käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla.

Hypertensiiviset aikuistyyppin diabetesta ja munuaistautia sairastavat potilaat: irbesartaanin vaikutukset munuais- ja kardiovaskulaarisiin tapahtumiin eivät olleet yhteneväiset kaikissa alaryhmissä pitkälle edennyttä munuaistautia sairastavien potilaiden tutkimuksesta tehdyssä analyysissä. Varsinkaan naisten ja ei-valkoihoisten potilaiden ryhmissä vaikutus ei ollut yhtä suotuisa (ks. kohta 5.1).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto: on olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin

munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Hyperkalemia: kuten muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä käytettäessä, hyperkalemiaa saattaa ilmentyä Aprovel-hoidon aikana, erityisesti jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, diabeettisen munuaistaudin aiheuttama selvä proteinuria ja/tai sydämen vajaatoiminta. Riskiryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumtasoa on syytä seurata tarkoin (ks. kohta 4.5).

Hypoglykemia: Aprovel saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa etenkin potilaille, joilla on diabetes. Jos potilas käyttää insuliinia tai diabeteslääkkeitä, on harkittava asianmukaista veren glukoosipitoisuuden seurantaa. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annosta on mahdollisesti muutettava tarvittaessa (ks. kohta 4.5).

Suoliston angioedeema: Suoliston angioedemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II-reseptorin antagonisteilla mukaan lukien Aprovel (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II-reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, Aprovel-valmisteen käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Litium: Aprovel-valmisteen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, hypertrofisobstruktiivinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästennoosia tai hypertrofisobstruktiivista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Aprovel-valmisteen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonisuus ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE:n estäjähoitoon tai angiotensiini II -reseptorin salpaajahoitoon liittynyt akuuttia hypotoniaa, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.5). Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Samoin kuin ACE:n estäjät todennäköisesti myös irbesartaani ja muut angiotensiinin estäjät tehoavat huomattavasti mustaihoisten potilaiden kuin muiden potilaiden verenpaineeseen, mikä saattaa johtua siitä, että tilat, joihin liittyy pieni reniinipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihoisten verenpainepotilaiden keskuudessa (ks. kohta 5.1).

Raskaus: angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääke (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Pediatriset potilaat: irbesartaania on tutkittu pediatriassa populaatioissa 6–16-vuotiaiden ikäryhmässä, mutta tämänhetkiset tiedot eivät riitä tukemaan käytön laajentamista lapsipotilaisiin, ennen kuin lisää tutkimustietoa saadaan (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

Apuaineet:

Aprovel 75 mg tabletti sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Aprovel 75 mg tabletti sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diureetit ja muut verenpainelääkkeet: muut verenpainelääkkeet saattavat lisätä irbesartaanin hypotensiivisiä vaikutuksia. Kuitenkin Aprovel-hoitoa on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, kuten beetasalpaajien, pitkävaikutteisten kalsiuminestäjien ja tiatsididiureettien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja hypotensioriskiä Aprovel-hoidon alussa (ks. kohta 4.4).

Aliskireenivalmisteet tai ACE:n estäjät: Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaliumlisä ja kaliumia säästävät diureetit: muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolan korvikkeen tai muiden lääkkeiden, jotka saattavat nostaa seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini), samanaikainen käyttö voi nostaa seerumin kaliumpitoisuutta, eikä se siten ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi havaittu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Näin ollen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2 salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä.

Kuten ACE:n estäjien kohdalla, angiotensiini II -reseptorin salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, ja seerumin kaliumpitoisuuden nousu, erityisesti potilailla joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteen saannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seurantaa tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjain hoidon aikana.

Repaglinidi: irbesartaani voi estää OATP1B1:n toimintaa. Eräässä kliinisessä tutkimuksessa ilmoitettiin, että irbesartaani suurensi repaglinidin (OATP1B1:n substraatti) C_{max} -arvoa 1,8-kertaisesti ja AUC-arvoa 1,3-kertaisesti, kun se annettiin 1 tunti ennen repaglinidia. Toisessa tutkimuksessa ei ilmoitettu oleellista farmakokineettistä yhteisvaikutusta, kun näitä kahta lääkettä annettiin

samanaikaisesti. Diabeteslääkityksen kuten repaglinidin annosta on siis mahdollisesti muutettava (ks. kohta 4.4).

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9-entsyymin vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti CYP2C9-isoentsyymin kautta metaboloituvan varfariinin kanssa. CYP2C9-entsyymia indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiinin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II –reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys:

Koska Aprovel-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei Aprovel-valmisteen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoista lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

Ei tiedetä, erittyvätkö irbesartaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet irbesartaanin tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys:

Irbesartaani vaikutti hoidettujen rottien ja niiden jälkeläisten hedelmällisyyteen vasta annoksilla, jotka aiheuttivat parentaalisen toksisuuden ensimmäiset merkit (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella irbesartaani ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoilla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että hoidon aikana voi esiintyä huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Hypertensiopotilaiden lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ei haittavaikutusten esiintyvyydessä kaiken kaikkiaan ollut eroa irbesartaaniryhmän (56,2 %) ja lumelääkeryhmän (56,5 %) välillä. Kliinisten haittavaikutusten tai laboratorioarvojen takia hoitonsa keskeyttäneitä potilaita oli vähemmän irbesartaania saaneessa ryhmässä (3,3 %) kuin lumelääkeryhmässä (4,5 %). Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut riippuvainen annoksesta (suositellulla annosalueella), sukupuolesta, iästä, rodusta tai hoidon kestosta.

Diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaistoiminta, 0,5 prosentilla esiintyi ortostaattista huimausta ja ortostaattista hypotensiota (melko harvinaisia), mutta kuitenkin enemmän kuin lumeryhmässä.

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia raportoitiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa irbesartaania annettiin 1965 verenpainepotilaalle. Tähdellä (*) on merkitty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin lisäksi > 2 prosentilla diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria, ja joita raportoitiin enemmän kuin lumeryhmässä.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset (> 1/10), yleiset (> 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (> 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Irbesartaanin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset on saatu spontaaneista haittavaikutusilmoituksista.

Veri ja imukudos

Tuntematon: anemia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä:

Tuntematon: Yliherkkyyssreaktiot, kuten angioedeema, ihottuma, nokkosihottuma, anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Tuntematon: hyperkalemia, hypoglykemia

Hermosto:

Yleiset: heitehuimaus, asentohuimaus*
Tuntematon: kiertoahuimaus, päänsärky

Kuulo ja tasapainoelin:

Tuntematon: tinnitus

Sydän:

Melko harvinaiset: takykardia

Verisuonisto:

Yleiset: ortostaattinen hypotensio*
Melko harvinaiset: punoitus (erityisesti kasvojen ja kaulan alueen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinaiset: yskä

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: pahoinvointi/oksentelu
Melko harvinaiset: ripuli, dyspepsia/närästys
Harvinaiset: suoliston angioedeema
Tuntematon: makuaistin häiriöt

Maksa ja sappi:

Melko harvinaiset: keltaisuus
Tuntematon: maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

Iho ja ihonalainen kudokset:

Tuntematon: leukosytoklastinen vaskuliitti,

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: tuki- ja liikuntaelimestön kipu*
Tuntematon: nivelsärky, lihassärky (joissakin tapauksissa tähän on liittynyt kohonnut plasman kreatiinikinaasi), lihaskouristukset

Munuaiset ja virtsatiet:

Tuntematon: munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten toiminnan pettäminen riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: sukupuolitoimintojen häiriöt

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: uupumus
Melko harvinaiset: rintakipu

Tutkimukset:

Hyvin yleiset: Hyperkalemiaa* esiintyi useammin irbesartaania kuin lumevalmistetta saaneilla diabetespotilailla. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaisten toiminta, hyperkalemian ($\geq 5,5$ mekv/l) esiintymistiheys oli 29,4 % 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä ja 22 % lumeryhmässä. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria, hyperkalemian

($\geq 5,5$ mekv/l) esiintymistiheys oli 46,3 % irbesartaaniryhmässä ja 26,3 % lumeryhmässä.

Yleiset: Irbesartaanihoitoa saaneilla potilailla todettiin yleisesti (1,7 %) merkitsevää plasman kreatiinikinaasiarvon nousua. Näihin muutoksiin ei liittynyt tunnistettavia kliinisiä lihas- tai luusto-oireita yhdessäkään tapauksessa. Irbesartaania saaneista pitkälle edennyttä diabeettista munuaistautia sairastavista verenpainepotilaista 1,7 prosentilla on todettu hemoglobiiniarvon lasku*, joka ei ollut kliinisesti merkittävä.

Pediatriset potilaat:

Satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 318 hypertensiivistä 6–16-vuotiaasta lasta ja nuorta, kolmen viikon kaksoissokkovaikuteesta tuli esiin seuraavia haittavaikutuksia: päänsärky (7,9 %), hypotensio (2,2 %), huimaus (1,9 %), yskä (0,9 %). Tämän tutkimuksen 26 viikkoa kestäneessä avoimessa vaiheessa yleisimmät laboratorioarvojen muutokset olivat kreatiniiniarvon nousu (6,5 %) ja kreatiinikinaasiarvon nousu 2 prosentilla hoitoa saaneista lapsista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemukset aikuisilla, jotka saivat enintään 900 mg:n vuorokausiannoksia 8 viikon ajan, eivät viitanneet valmisteen toksisuuteen. Yliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona ja takykardiana; yliannostuksen aiheuttamaa bradykardiaa saattaa myös esiintyä. Aprovel-yliannostusta varten ei ole saatavilla erityisiä hoito-ohjeita. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa aktiivihieillä. Irbesartaani ei poistu hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ATC-koodi: C09C A04.

Vaikutusmekanismi: Irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini II -reseptorin (tyyppi AT₁) salpaaja. Se todennäköisesti estää angiotensiini II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini II (AT₁) -reseptoreiden selektiivinen salpaus nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini II -tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla. Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), entsyymiä, joka saa aikaan angiotensiini II:n muodostusta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse vaikuttaakseen metaboliista aktivaatiota.

Kliininen teho:

Hypertensio

Irbesartaani alentaa verenpainetta vaikuttamatta juuri lainkaan sydämen syketiheyteen. Verenpaine alenee annosriippuvaisesti kerran päivässä annosteltuna ja näyttää tasoittuvan yli 300 mg:n annoksilla. 150–300 mg:n annokset kerran päivässä annettuna laskevat makuulla tai istuen mitattua verenpainetta

(esim. 24 tuntia annostuksen jälkeen) keskimäärin 8–13/5–8 mmHg (systolinen/diastolinen) enemmän kuin lumelääke.

Valmisteen verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 3–6 tunnissa annostelusta ja verenpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia. 24 tunnin kuluttua verenpaineen lasku oli suositelluilla annoksilla 60–70 % vastaavasta 3–6 tunnin kohdalla saavutetusta diastolisesta ja systolisesta enimmäisvasteesta. 150 mg:n annos kerran päivässä annettuna sai aikaan samanlaisen 24 tunnin vasteen kuin sama kokonaisannos kaksi kertaa päivässä annettuna.

Aprovelin verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa 1–2 viikon kuluttua ja maksimivaikutus 4–6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Verenpainetta alentavat vaikutukset säilyvät pitkäaikaishoidossa. Hoidon lopettamisen jälkeen verenpaine palautuu asteittain lähtötasoon. Rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu.

Irbesartaanin ja tiatsidityyppisten diureettien verenpainetta alentavat vaikutukset ovat additiivisia. Potilailla, joilla verenpaine ei ole irbesartaanilla yksinään riittävästi hallinnassa, pienen hydroklooritiatsidiannoksen (12,5 mg) liittäminen irbesartaaniin kerran päivässä laskee verenpainetta edelleen 7–10/3–6 mmHg (systolinen/diastolinen) lumelääkkeeseen verrattuna.

Ikä tai sukupuoli eivät vaikuta Aprovelin tehoon. Kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä mustaihoisilla verenpainepotilailla saavutetaan irbesartaanimonoterapialla huomattavasti pienempi vaste. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen kanssa (esim. 12,5 mg päivässä), antihypertensiivinen vaste on mustaihoisilla potilailla lähes sama kuin valkoihoisilla potilailla.

Irbesartaanilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta seerumin virtsahappoon tai virtsan virtsahapon eritykseen.

Pediatriset potilaat

Verenpaineen laskua tutkittiin 318 hypertensiivisen tai riskiryhmään kuuluvan (diabetes, hypertensio sukuanamneesissa) 6–16-vuotiaan lapsen ja nuoren ryhmässä kolmen viikon jakson aikana, kun irbesartaanin titrattu tavoiteannos oli 0,5 mg/kg (pieni), 1,5 mg/kg (keskisuuri) ja 4,5 mg/kg (suuri). Kolmen viikon jakson päättyessä primaarinen tehoa mittaava muuttuja, istuen mitattu systolinen verenpaine (SeSBP), oli alentunut lähtöarvoon verrattuna keskimäärin 11,7 mmHg (pieni annos), 9,3 mmHg (keskisuuri annos), 13,2 mmHg (suuri annos). Näiden annosten välillä ei havaittu merkitsevää eroa. Istuen mitatun diastolisen verenpainearvon (SeDBP) muutoksen korjattu keskiarvo oli: 3,8 mmHg (pieni annos), 3,2 mmHg (keskisuuri annos), 5,6 mmHg (suuri annos). Myöhemmin potilaat satunnaistettiin uudelleen joko vaikuttavaa lääkeainetta tai lumevalmistetta saavaan ryhmään kahden viikon jakson ajaksi, ja tämän jakson aikana lumeryhmän potilaiden istuen mitattu systolinen verenpaine nousi 2,4 mmHg ja diastolinen verenpaine 2,0 mmHg, sen sijaan erisuuruisia irbesartaaniannoksia saaneiden potilaiden systolisen verenpainearvon muutos oli +0,1 mmHg ja diastolisen verenpainearvon muutos oli -0,3 mmHg (ks. kohta 4.2).

Hypertensio ja aikuistyyppin diabetes, johon liittyy munuaistauti

IDNT-tutkimus (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) osoittaa, että irbesartaani hidastaa munuaistaudin etenemistä potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria. IDNT oli kontrolloitu kaksoissokkometelmällä tehty sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus, jossa verrattiin Aprovel-valmistetta, amlodipiinia ja lumevalmistetta. Pitkäaikaisen (keskiarvo 2,6 vuotta) Aprovel-hoidon vaikutuksia munuaistaudin etenemiseen ja kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) tutkittiin 1715 hypertensiivisellä potilaalla, joilla oli aikuistyyppin diabetes, proteinuria ≥ 900 mg/vrk ja seerumin kreatiniini 1,0–3,0 mg/dl. Potilaille annettiin Aprovel-valmistetta 75 mg:sta ylläpitoannokseen 300 mg, amlodipiinia 2,5/10 mg tai lumevalmistetta sietokyvyn mukaan. Kaikissa hoitoryhmissä potilaat saivat yleensä 2–4 verenpainelääkettä (esim. diureetteja, beetasalpaajia, alfasalpaajia), jotta tavoiteverenpaine $\leq 135/85$ mmHg saavutettiin tai systolinen verenpaine laski 10 mmHg lähtöarvon ollessa > 160 mmHg. Tämän tavoiteverenpaineen saavutti 60 % lumeryhmän potilaista ja 76 % irbesartaaniryhmän ja 78 % amlodipiiniryhmän potilaista. Irbesartaani pienensi

merkitsevästi suhteellista riskiä primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan (seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen, terminaalivaiheinen munuaissairaus tai kokonaiskuolleisuus) osalta. Noin 33 % irbesartaaniryhmän potilaista saavutti primaarisen yhdistetyn renaalisen päätemuuttujan, kun vastaava luku lumeryhmässä oli 39 % ja amlodipiiniryhmässä 41 % [suhteellinen riski pieneni 20 % lumeeseen verrattuna ($p = 0,024$) ja 23 % amlodipiiniin verrattuna ($p = 0,006$)]. Kun primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisiä komponentteja analysoitiin erikseen, ei havaittu vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen, mutta terminaalivaiheisen munuaissairauden vähenemisessä havaittiin positiivinen suuntaus ja seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen väheni merkitsevästi.

Hoitotehoa arvioitiin alaryhmissä sukupuolen, rodun, iän, diabeteksen keston, verenpaineen lähtöarvon, seerumin kreatiniiniarvon ja albumiinin erittymisnopeuden suhteen. Naispotilaiden ja mustaihoisten potilaiden alaryhmissä, joiden osuus koko tutkimuspopulaatiosta oli 32 % (naiset) ja 26 % (mustaihoiset), munuaisiin kohdistuva hyöty ei tullut selvästi esiin, joskaan luottamusvälit eivät sulje sitä pois. Sekundaarisessa päätemuuttujassa (kuolemaan johtaneet tai ei-fataalit kardiovaskulaariset tapahtumat) ei havaittu eroa kolmen tutkitun ryhmän välillä koko populaatiossa, mutta naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien lisääntymistä ja miespotilailla ei-fataalien sydäninfarktien vähenemistä irbesartaaniryhmässä lumeryhmään verrattuna. Irbesartaania saaneilla naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien ja aivohalvausten lisääntymistä verrattuna amlodipiiniryhmään, mutta sairaalahoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta väheni koko tutkimuspopulaatiossa. Kunnollista selitystä näille naispotilailla tehdyille havainnoille ei kuitenkaan ole löydetty.

IRMA 2 -tutkimus (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) osoittaa, että irbesartaani 300 mg hidastaa selvän proteinurian kehittymistä potilailla, joilla on mikroalbuminuria. IRMA 2 oli lumekontrolloitu kaksoissokkometelmällä tehty sairastuvuustutkimus, johon osallistuneilla 590 potilaalla oli aikuistyyppin diabetes, mikroalbuminuria (30–300 mg/vrk) ja normaali munuaistoiminta (seerumin kreatiniini $\leq 1,5$ mg/dl miehillä ja $< 1,1$ mg/dl naisilla). Tutkimuksessa tarkasteltiin pitkäaikaisen (2 vuotta) Aprovel-hoidon vaikutuksia tilan etenemiseen kliiniseksi (tai selväksi) proteinuriaksi (albumiinin erittymisnopeus virtsaan (UAER) > 300 mg/vrk ja vähintään 30 %:n nousu UAER-arvossa lähtötasoon verrattuna). Verenpaineen tavoitetasoksi asetettiin $\leq 135/85$ mmHg. Verenpaineen tavoitetasoon saavuttamiseksi hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä (ei kuitenkaan ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajia eikä dihydropyridiini-kalsiuminestäjiä). Sama verenpainetaso saavutettiin kaikissa hoitoryhmissä, mutta 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä päätemuuttuja (selvä proteinuria) todettiin pienemmällä osalla potilaista (5,2 %) kuin lumeryhmässä (14,9 %) tai 150 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä (9,7 %), mikä osoittaa, että suurempi annos pienensi suhteellista riskiä 70 % lumeeseen verrattuna ($p = 0,0004$). Tähän liittyvää glomerulusfiltraation (GFR) paranemista ei havaittu kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Eteneminen kliiniseksi proteinuriaksi hidastui havaittavasti jo kolmen kuukauden kuluttua ja hidastuminen jatkui koko 2 vuoden jakson ajan. Paluu normoalbuminuriaan (< 30 mg/vrk) oli yleisempää 300 mg:n Aprovel-annosta saaneessa ryhmässä (34 %) kuin lumeryhmässä (21 %).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaaliin tai kardiovaskulaariin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annosteltu irbesartaani imeytyy hyvin: tutkimusten mukaan absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60–80 prosenttia. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta merkitsevästi irbesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Valmiste sitoutuu plasman proteiineihin noin 96 %:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Jakautumistilavuus on 53–93 litraa.

Biotransformaatio

¹⁴C-merkityn irbesartaanin oraalisesta tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80–85 % kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6 %). *In vitro*-tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymin, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymin CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10–600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg (kaksi kertaa suositusannos); tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Irbesartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa oraalisesta annostelusta. Kokonaispuhdistuma on 157–176 ml/min ja munuaispuhdistuma on 3–3,5 ml/min. Irbesartaanin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 11–15 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuus saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20 %) kertyy rajoitetusti plasmassa toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisajassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC ja C_{max} -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäillä potilailla (≥ 65 v) kuin nuorilla (18–40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkitsevästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen.

Eliminaatio

Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse. ¹⁴C-merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisesta tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20 % erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana.

Pediatriset potilaat

Irbesartaanin farmakokineetiikkaa arvioitiin 23 hypertensiivisen lapsen ryhmässä, kun irbesartaania (2 mg/kg) annettiin kerran tai useita kertoja vuorokaudessa enintään 150 mg:n vuorokausiannoksina neljän viikon ajan. Näistä 23 lapsesta 21:n tietoja voitiin verrata aikuispotilaiden farmakokineettisiin tietoihin (lapsista 12 oli yli 12-vuotiaita, yhdeksän oli 6–12-vuotiaita). Tulokset osoittivat, että C_{max} -, AUC- ja puhdistuma-arvot olivat vastaavat kuin aikuispotilailla, jotka saivat irbesartaania 150 mg:n vuorokausiannoksina. Vähäistä irbesartaanin kumuloitumista (18 %) plasmaan havaittiin kerran vuorokaudessa annettujen toistuvien annosten jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi munuaisten vajaatoiminta- tai hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Epänormaalista systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Non-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset (≥ 250 mg/kg/vrk rotilla ja ≥ 100 mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punaisia verisoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset (≥ 500 mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla ≥ 90 mg/kg/vrk, makakeilla ≥ 10 mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta vaikutuksesta. Annettaessa irbesartaania ihmisille terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä.

Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

Edes sellaiset suun kautta annetut annokset, jotka aiheuttivat jonkinasteista parentaalista toksisuutta (50–650 mg/kg/vrk), myös kuolleisuutta suurimmalla annoksella, eivät vaikuttaneet naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn merkitsevästi. Merkitsevää vaikutusta keltarauhasten, implantoituneiden sikiöiden tai elävien sikiöiden lukumäärään ei todettu. Irbesartaani ei vaikuttanut jälkeläisten eloonjäämiseen, kehitykseen eikä lisääntymiseen. Radioaktiivisesti merkittyä irbesartaania todettiin eläintutkimuksissa rotan ja kaniinin sikiöissä. Irbesartaani erittyy imettävien rottien maitoon.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaneilla havaittiin keskenmenoa tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kanilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa

Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Vesipitoinen kolloidinen piidioksidi
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Poloksameeri 188

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pahvikotelo, jossa on 14 tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksessa.
Pahvikotelo, jossa on 28 tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 56 tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 98 tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 56 x 1 tablettia yksittäispakattuina PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. elokuuta 1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27. elokuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston kotisivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aprovel 150 mg tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tabletit sisältävät 150 mg irbesartaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 30,75 mg laktoosimonohydraattia/tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai vaalea, kaksoiskupera ja soikea tabletti, jossa on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2772.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aprovel on tarkoitettu aikuisten essentiaalisen hypertension hoitoon.

Se on myös tarkoitettu munuaistaudin hoitoon tyypin 2 diabetesta sairastaville hypertensiivisille aikuispotilaille muun verenpainelääkityksen lisäksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelunormaalialoitus- ja ylläpitoannos on 150 mg kerran päivässä, joko aterian yhteydessä tai muulloin. Annettaessa Aprovel-valmistetta 150 mg kerran päivässä verenpaine pysyy 24 tunnin ajan tavallisesti paremmin hallinnassa kuin 75 mg:n annoksella. 75 mg:n aloitusannosta tulisi kuitenkin harkita, esimerkiksi hemodialyysipotilaille ja yli 75-vuotiaille vanhuksille.

Potilailla, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 150 mg:n Aprovel-annoksella kerran päivässä, voidaan annosta nostaa 300 mg:aan, tai lisätä hoitoon muita verenpainelääkkeitä (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Etenkin diureetin, kuten hydroklooritiatsidin, lisäämisellä Aprovel-hoitoon on havaittu olevan additiivinen vaikutus (ks. kohta 4.5).

Hypertensiivisille aikuistyyppin diabetesta sairastaville potilaille irbesartaanihoito aloitetaan annostuksella 150 mg kerran päivässä, ja annostus nostetaan vähitellen 300 mg:aan kerran päivässä, joka on suositeltu ylläpitoannostus munuaistaudin hoidossa.

Aprovel-valmisteen suotuisa munuaisvaikutus hypertensiivisten aikuistyyppin diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa perustuu tutkimuksiin, joissa irbesartaania annettiin tarvittaessa muun verenpainelääkityksen lisänä tavoiteverenpaineen saavuttamiseksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysipotilailla tulisi harkita pienempää aloitusannosta (75 mg) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Iäkkäät

Vaikka 75 mg:n annosta tulee harkita aloitettaessa hoito yli 75-vuotiaille potilaille, annosta ei yleensä tarvitse iäkkäillä muuttaa.

Pediatriset potilaat

Aprovel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Aprovel-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Intravaskulaarisen volyymin vaje: oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen Aprovel-hoidon aloittamista.

Renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilaalla, jolla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja jota hoidetaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu Aprovel-hoidon yhteydessä, angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhteydessä voidaan olettaa esiintyvän samanlaista vaikutusta.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa Aprovel-valmisteella munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium- ja kreatiniinitason säännöllistä seurantaa. Aprovelin käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla.

Hypertensiiviset aikuistyyppin diabetesta ja munuaistautia sairastavat potilaat: irbesartaanin vaikutukset munuais- ja kardiovaskulaarisiin tapahtumiin eivät olleet yhteneväiset kaikissa alaryhmissä pitkälle edennytä munuaistautia sairastavien potilaiden tutkimuksesta tehdyssä analyysissä. Varsinkaan naisten ja ei-valkoihoisten potilaiden ryhmissä vaikutus ei ollut yhtä suotuisa (ks. kohta 5.1).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto: on olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö

lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Hyperkalemia: kuten muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä käytettäessä, hyperkalemiaa saattaa ilmaantua Aprovel-hoidon aikana, erityisesti jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, diabeettisen munuaistaudin aiheuttama selvä proteinuria ja/tai sydämen vajaatoiminta. Riskiryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumtasoa on syytä seurata tarkoin (ks. kohta 4.5).

Hypoglykemia: Aprovel saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa etenkin potilaille, joilla on diabetes. Jos potilas käyttää insuliinia tai diabeteslääkkeitä, on harkittava asianmukaista veren glukoosipitoisuuden seuranta. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annosta on mahdollisesti muutettava tarvittaessa (ks. kohta 4.5).

Suoliston angioedeema: Suoliston angioedemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin antagonisteilla mukaan lukien Aprovel (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II -reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, Aprovel-valmisteen käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Litium: Aprovel-valmisteen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, hypertrofisobstruktiivinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästennoosia tai hypertrofisobstruktiivista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Aprovel-valmisteen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonous ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE:n estäjähoitoon tai angiotensiini II -reseptorin salpaajahoitoon liittynyt akuuttia hypotoniaa, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.5). Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Samoin kuin ACE:n estäjät todennäköisesti myös irbesartaani ja muut angiotensiinin estäjät tehoavat huomattavasti mustaihoisten potilaiden kuin muiden potilaiden verenpaineeseen, mikä saattaa johtua siitä, että tilat, joihin liittyy pieni reniinipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihoisten verenpainepotilaiden keskuudessa (ks. kohta 5.1).

Raskaus: angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien

käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II –reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Pediatriset potilaat: irbesartaania on tutkittu pediatriassa populaatioissa 6–16-vuotiaiden ikäryhmässä, mutta tämänhetkiset tiedot eivät riitä tukemaan käytön laajentamista lapsipotilaisiin, ennen kuin lisää tutkimustietoa saadaan (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

Apuaineet:

Aprovel 150 mg tabletti sisältää laktoosia. Potilaiden joilla on harvainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Aprovel 150 mg tabletti sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diureetit ja muut verenpainelääkkeet: muut verenpainelääkkeet saattavat lisätä irbesartaanin hypotensiivisiä vaikutuksia. Kuitenkin Aprovel-hoitoa on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, kuten beetasalpaajien, pitkävaikutteisten kalsiuminestäjien ja tiatsididiureettien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja hypotensioriskiä Aprovel-hoidon alussa (ks. kohta 4.4).

Aliskireenivalmisteet tai ACE:n estäjät: Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaliumlisä ja kaliumia säästävät diureetit: muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolan korvikkeen tai muiden lääkkeiden, jotka saattavat nostaa seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini), samanaikainen käyttö voi nostaa seerumin kaliumpitoisuutta, eikä se siten ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi havaittu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Näin ollen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2 salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä.

Kuten ACE:n estäjien kohdalla, angiotensiini II -salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, ja seerumin kaliumpitoisuuden nousu, erityisesti potilailla joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteen saannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seurantaa tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjain hoidon aikana.

Repaglinidi: irbesartaani voi estää OATP1B1:n toimintaa. Eräissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin, että irbesartaani suurensi repaglinidin (OATP1B1:n substraatti) C_{max} -arvoa 1,8-kertaisesti ja AUC-arvoa 1,3-kertaisesti, kun se annettiin 1 tunti ennen repaglinidia. Toisessa tutkimuksessa ei ilmoitettu oleellista farmakokineettistä yhteisvaikutusta, kun näitä kahta lääkettä annettiin

samanaikaisesti. Diabeteslääkityksen kuten repaglinidin annosta on siis mahdollisesti muutettava (ks. kohta 4.4).

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9-entsyymien vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti CYP2C9-isoentsyymien kautta metaboloituvan varfariinin kanssa. CYP2C9-entsyymien indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiinin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääke.

Altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys:

Koska Aprovel-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei Aprovel-valmisteen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoista lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

Ei tiedetä, erittyvätkö irbesartaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet irbesartaanin tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys:

Irbesartaani vaikutti hoidettujen rottien ja niiden jälkeläisten hedelmällisyyteen vasta annoksilla, jotka aiheuttivat parentaalisen toksisuuden ensimmäiset merkit (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella irbesartaani ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoilla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että hoidon aikana voi esiintyä huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Hypertensiopotilaiden lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ei haittavaikutusten esiintyvyydessä kaiken kaikkiaan ollut eroa irbesartaaniryhmän (56,2 %) ja lumelääkeryhmän (56,5 %) välillä. Kliinisten haittavaikutusten tai laboratorioarvojen takia hoitonsa keskeyttäneitä potilaita oli vähemmän irbesartaania saaneessa ryhmässä (3,3 %) kuin lumelääkeryhmässä (4,5 %). Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut riippuvainen annoksesta (suositellulla annosalueella), sukupuolesta, iästä, rodusta tai hoidon kestosta.

Diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaistoiminta, 0,5 prosentilla esiintyi ortostaattista huimausta ja ortostaattista hypotensiota (melko harvinaisia), mutta kuitenkin enemmän kuin lumeryhmässä.

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia raportoitiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa irbesartaania annettiin 1965 verenpainepotilaalle. Tähdellä (*) on merkitty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin lisäksi > 2 prosentilla diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria, ja joita raportoitiin enemmän kuin lumeryhmässä.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset (> 1/10), yleiset (> 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (> 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Irbesartaanin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset on saatu spontaaneista haittavaikutusilmoituksista.

Veri ja imukudos

Tuntematon: anemia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä:

Tuntematon: Yliherkkyysoireet, kuten angioedeema, ihottuma, nokkosihottuma, anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Tuntematon: hyperkalemia, hypoglykemia

Hermosto:

Yleiset: heitehuimaus, asentohuimaus*
Tuntematon: kiertohuimaus, päänsärky

Kuulo ja tasapainoelin:

Tuntematon: tinnitus

Sydän:

Melko harvinaiset: takykardia

Verisuonisto:

Yleiset: ortostaattinen hypotensio*
Melko harvinaiset: punoitus (erityisesti kasvojen ja kaulan alueen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinaiset: yskä

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: pahoinvointi/oksentelu
Melko harvinaiset: ripuli, dyspepsia/närästys
Harvinaiset: suoliston angioedeema
Tuntematon: makuaistin häiriöt

Maksa ja sappi:

Melko harvinaiset: keltaisuus
Tuntematon: maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

Iho ja ihonalainen kudokset:

Tuntematon: leukosytoklastinen vaskuliitti

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: tuki- ja liikuntaelimestön kipu*
Tuntematon: nivelsärky, lihassärky (joissakin tapauksissa tähän on liittynyt kohonnut plasman kreatiinikinaasi), lihaskouristukset

Munuaiset ja virtsatiet:

Tuntematon: munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten toiminnan pettäminen riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: sukupuolitoimintojen häiriöt

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: uupumus
Melko harvinaiset: rintakipu

Tutkimukset:

Hyvin yleiset: Hyperkalemiaa* esiintyi useammin irbesartaania kuin lumevalmistetta saaneilla diabetespotilailla. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaisten toiminta, hyperkalemian ($\geq 5,5$ mekv/l) esiintymistiheys oli 29,4 % 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä ja 22 % lumeryhmässä. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria, hyperkalemian

($\geq 5,5$ mekv/l) esiintymistiheys oli 46,3 % irbesartaaniryhmässä ja 26,3 % lumeryhmässä.

Yleiset: Irbesartaanihoitoa saaneilla potilailla todettiin yleisesti (1,7 %) merkitsevää plasman kreatiininikinaasiarvon nousua. Näihin muutoksiin ei liittynyt tunnistettavia kliinisiä lihas- tai luusto-oireita yhdessäkään tapauksessa. Irbesartaania saaneista pitkälle edennyttä diabeettista munuaistautia sairastavista verenpaineapotilaista 1,7 prosentilla on todettu hemoglobiiniarvon lasku*, joka ei ollut kliinisesti merkittävä.

Pediatriset potilaat:

Satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 318 hypertensiivistä 6–16-vuotiaasta lasta ja nuorta, kolmen viikon kaksoissokkovaikuteesta tuli esiin seuraavia haittavaikutuksia: päänsärky (7,9 %), hypotensio (2,2 %), huimaus (1,9 %), yskä (0,9 %). Tämän tutkimuksen 26 viikkoa kestäneessä avoimessa vaiheessa yleisimmät laboratorioarvojen muutokset olivat kreatiniiniarvon nousu (6,5 %) ja kreatiininikinaasiarvon nousu 2 prosentilla hoitoa saaneista lapsista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemukset aikuisilla, jotka saivat enintään 900 mg:n vuorokausiannoksia 8 viikon ajan, eivät viitanneet valmisteen toksisuuteen. Yliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotension ja takykardiana; yliannostuksen aiheuttamaa bradykardiaa saattaa myös esiintyä. Aprovel-yliannostusta varten ei ole saatavilla erityisiä hoito-ohjeita. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa aktiivihieillä. Irbesartaani ei poistu hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ATC-koodi: C09C A04.

Vaikutusmekanismi: irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini II -reseptorin (tyyppi AT₁) salpaaja. Se todennäköisesti estää angiotensiini II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini II (AT₁) -reseptoreiden selektiivinen salpaus nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini II -tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla. Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), entsyymiä, joka saa aikaan angiotensiini II:n muodostusta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse vaikuttaakseen metabolisten aktivaatiota.

Kliininen teho:

Hypertensio

Irbesartaani alentaa verenpainetta vaikuttamatta juuri lainkaan sydämen syketiheyteen. Verenpaine alenee annosriippuvaisesti kerran päivässä annosteltuna ja näyttää tasoittuvan yli 300 mg:n annoksilla.

150–300 mg:n annokset kerran päivässä annettuna laskevat makuulla tai istuen mitattua verenpainetta (esim. 24 tuntia annostuksen jälkeen) keskimäärin 8–13/5–8 mmHg (systolinen/diastolinen) enemmän kuin lumelääke. Valmisteen verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 3–6 tunnissa annostelusta ja verenpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia. 24 tunnin kuluttua verenpaineen lasku oli suositelluilla annoksilla 60–70 % vastaavasta 3–6 tunnin kohdalla saavutetusta diastolisesta ja systolisesta enimmäisvasteesta. 150 mg:n annos kerran päivässä annettuna sai aikaan samanlaisen 24 tunnin vasteen kuin sama kokonaisannos kaksi kertaa päivässä annettuna.

Aprovelin verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa 1–2 viikon kuluttua ja maksimivaikutus 4–6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Verenpainetta alentavat vaikutukset säilyvät pitkäaikaishoidossa. Hoidon lopettamisen jälkeen verenpaine palautuu asteittain lähtötasoon. Rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu.

Irbesartaanin ja tiatsidityyppisten diureettien verenpainetta alentavat vaikutukset ovat additiivisia. Potilailla, joilla verenpaine ei ole irbesartaanilla yksinään riittävästi hallinnassa, pienen hydroklooritiatsidiannoksen (12,5 mg) liittäminen irbesartaaniin kerran päivässä laskee verenpainetta edelleen 7–10/3–6 mmHg (systolinen/diastolinen) lumelääkkeeseen verrattuna.

Ikä tai sukupuoli eivät vaikuta Aprovelin tehoon. Kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä mustaihoisilla verenpainepotilailla saavutetaan irbesartaanimonoterapialla huomattavasti pienempi vaste. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen kanssa (esim. 12,5 mg päivässä), antihypertensiivinen vaste on mustaihoisilla potilailla lähes sama kuin valkoihoisilla potilailla. Irbesartaanilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta seerumin virtsahappoon tai virtsan virtsahapon eritykseen.

Pediatriset potilaat

Verenpaineen laskua tutkittiin 318 hypertensiivisen tai riskiryhmään kuuluvan (diabetes, hypertensio sukuanamneesissa) 6–16-vuotiaan lapsen ja nuoren ryhmässä kolmen viikon jakson aikana, kun irbesartaanin titrattu tavoiteannos oli 0,5 mg/kg (pieni), 1,5 mg/kg (keskisuuri) ja 4,5 mg/kg (suuri). Kolmen viikon jakson päättyessä primaarinen tehoa mittaava muuttuja, istuen mitattu systolinen verenpaine (SeSBP), oli alentunut lähtöarvoon verrattuna keskimäärin 11,7 mmHg (pieni annos), 9,3 mmHg (keskisuuri annos), 13,2 mmHg (suuri annos). Näiden annosten välillä ei havaittu merkitsevää eroa. Istuen mitatun diastolisen verenpaineen (SeDBP) muutoksen korjattu keskiarvo oli: 3,8 mmHg (pieni annos), 3,2 mmHg (keskisuuri annos), 5,6 mmHg (suuri annos). Myöhemmin potilaat satunnaistettiin uudelleen joko vaikuttavaa lääkeainetta tai lumevalmistetta saavaan ryhmään kahden viikon jakson ajaksi, ja tämän jakson aikana lumeryhmän potilaiden istuen mitattu systolinen verenpaine nousi 2,4 mmHg ja diastolinen verenpaine 2,0 mmHg, sen sijaan erisuuruisia irbesartaaniannoksia saaneiden potilaiden systolisen verenpaineen muutos oli +0,1 mmHg ja diastolisen verenpaineen muutos oli -0,3 mmHg (ks. kohta 4.2).

Hypertensio ja aikuistyyppin diabetes, johon liittyy munuaistauti

IDNT-tutkimus (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) osoittaa, että irbesartaani hidastaa munuaistaudin etenemistä potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria. IDNT oli kontrolloitu kaksoissokkometelmällä tehty sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus, jossa verrattiin Aprovel-valmistetta, amlodipiinia ja lumevalmistetta. Pitkäaikaisen (keskiarvo 2,6 vuotta) Aprovel-hoidon vaikutuksia munuaistaudin etenemiseen ja kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) tutkittiin 1715 hypertensiivisellä potilaalla, joilla oli aikuistyyppin diabetes, proteinuria ≥ 900 mg/vrk ja seerumin kreatiniini 1,0–3,0 mg/dl. Potilaille annettiin Aprovel-valmistetta 75 mg:sta ylläpitoannokseen 300 mg, amlodipiinia 2,5–10 mg tai lumevalmistetta sietokyvyn mukaan. Kaikissa hoitoryhmissä potilaat saivat yleensä 2–4 verenpainelääkettä (esim. diureetteja, beetasalpaajia, alfasalpaajia), jotta tavoiteverenpaine $\leq 135/85$ mmHg saavutettiin tai systolinen verenpaine laski 10 mmHg lähtöarvon ollessa > 160 mmHg. Tämän tavoiteverenpaineen saavutti 60 % lumeryhmän potilaista ja 76 % irbesartaaniryhmän ja 78 % amlodipiiniryhmän potilaista. Irbesartaani pienensi merkitsevästi suhteellista riskiä primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan (seerumin kreatiniiniarvon

kaksinkertaistuminen, terminaalivaiheinen munuaissairaus tai kokonaiskuolleisuus) osalta. Noin 33 % irbesartaaniryhmän potilaista saavutti primaarisen yhdistetyn renaalisen päätemuuttujan, kun vastaava luku lumeryhmässä oli 39 % ja amlodipiiniryhmässä 41 % [suhteellinen riski pieneni 20 % lumeeseen verrattuna ($p = 0,024$) ja 23 % amlodipiiniin verrattuna ($p = 0,006$)]. Kun primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisiä komponentteja analysoitiin erikseen, ei havaittu vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen, mutta terminaalivaiheisen munuaissairauden vähenemisessä havaittiin positiivinen suuntaus ja seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen väheni merkitsevästi.

Hoitotehoa arvioitiin alaryhmissä sukupuolen, rodun, iän, diabeteksen keston, verenpaineen lähtöarvon, seerumin kreatiniiniarvon ja albumiinin erittymisnopeuden suhteen. Naispotilaiden ja mustaihoisten potilaiden alaryhmissä, joiden osuus koko tutkimuspopulaatiosta oli 32 % (naiset) ja 26 % (mustaihoiset), munuaisiin kohdistuva hyöty ei tullut selvästi esiin, joskaan luottamusvälit eivät sulje sitä pois. Sekundaarisessa päätemuuttujassa (kuolemaan johtaneet tai ei-fataalit kardiovaskulaariset tapahtumat) ei havaittu eroa kolmen tutkitun ryhmän välillä koko populaatiossa, mutta naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien lisääntymistä ja miespotilailla ei-fataalien sydäninfarktien vähenemistä irbesartaaniryhmässä lumeryhmään verrattuna. Irbesartaania saaneilla naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien ja aivohalvausten lisääntymistä verrattuna amlodipiiniryhmään, mutta sairaalahoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta väheni koko tutkimuspopulaatiossa. Kunnollista selitystä näille naispotilailla tehdyille havainnoille ei kuitenkaan ole löydetty.

IRMA 2 -tutkimus (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) osoittaa, että irbesartaani 300 mg hidastaa selvän proteinurian kehittymistä potilailla, joilla on mikroalbuminuria. IRMA 2 oli lumekontrolloitu kaksoissokkometelmällä tehty sairastuvuustutkimus, johon osallistuneilla 590 potilaalla oli aikuistyyppin diabetes, mikroalbuminuria (30–300 mg/vrk) ja normaali munuaistoiminta (seerumin kreatiniini $\leq 1,5$ mg/dl miehillä ja $< 1,1$ mg/dl naisilla). Tutkimuksessa tarkasteltiin pitkäaikaisen (2 vuotta) Aprovel-hoidon vaikutuksia tilan etenemiseen kliiniseksi (tai selväksi) proteinuriaksi (albumiinin erittymisnopeus virtsaan (UAER) > 300 mg/vrk ja vähintään 30 %:n nousu UAER-arvossa lähtötasoon verrattuna). Verenpaineen tavoitetasoksi asetettiin $\leq 135/85$ mmHg. Verenpaineen tavoitetasoon saavuttamiseksi hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä (ei kuitenkaan ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajia eikä dihydropyridiini-kalsiuminestäjiä). Sama verenpainetaso saavutettiin kaikissa hoitoryhmissä, mutta 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä päätemuuttuja (selvä proteinuria) todettiin pienemmällä osalla potilaista (5,2 %) kuin lumeryhmässä (14,9 %) tai 150 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä (9,7 %), mikä osoittaa, että suurempi annos pienensi suhteellista riskiä 70 % lumeeseen verrattuna ($p = 0,0004$). Tähän liittyvää glomerulusfiltraation (GFR) paranemista ei havaittu kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Eteneminen kliiniseksi proteinuriaksi hidastui havaittavasti jo kolmen kuukauden kuluttua ja hidastuminen jatkui koko 2 vuoden jakson ajan. Paluu normoalbuminuriaan (< 30 mg/vrk) oli yleisempää 300 mg:n Aprovel-annosta saaneessa ryhmässä (34 %) kuin lumeryhmässä (21 %).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaaliin tai kardiovaskulaariin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) - tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annosteltu irbesartaani imeytyy hyvin: tutkimusten mukaan absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60–80 prosenttia. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta merkitsevästi irbesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Valmiste sitoutuu plasman proteiineihin noin 96 %:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Jakautumistilavuus on 53–93 litraa.

Biotransformaatio

¹⁴C-merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80–85 % kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6 %). *In vitro*-tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymien, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymin CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10–600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg (kaksi kertaa suositusannos); tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Irbesartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa oraalisesta annostelusta. Kokonaispuhdistuma on 157–176 ml/min ja munuaispuhdistuma on 3–3,5 ml/min. Irbesartaanin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 11–15 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuus saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20 %) kertyy rajoitetusti plasmaan toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisajassa ja kumuloidumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC ja C_{max} -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäillä potilailla (≥ 65 v) kuin nuorilla (18–40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkitsevästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen.

Eliminaatio

Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse. ¹⁴C-merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20 % erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana.

Pediatriset potilaat

Irbesartaanin farmakokinetiikkaa arvioitiin 23 hypertensiivisen lapsen ryhmässä, kun irbesartaania (2 mg/kg) annettiin kerran tai useita kertoja vuorokaudessa enintään 150 mg:n vuorokausiannoksina neljän viikon ajan. Näistä 23 lapsesta 21:n tietoja voitiin verrata aikuispotilaiden farmakokineettisiin tietoihin (lapsista 12 oli yli 12-vuotiaita, yhdeksän oli 6–12-vuotiaita). Tulokset osoittivat, että $C_{\max}$ -, AUC- ja puhdistuma-arvot olivat vastaavat kuin aikuispotilailla, jotka saivat irbesartaania 150 mg:n vuorokausiannoksina. Vähäistä irbesartaanin kumuloitumista (18 %) plasmaan havaittiin kerran vuorokaudessa annettujen toistuvien annosten jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi munuaisten vajaatoiminta- tai hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Epänormaalista systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Non-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset (≥ 250 mg/kg/vrk rotilla ja ≥ 100 mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punaisia verisoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset (≥ 500 mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla ≥ 90 mg/kg/vrk, makakeilla ≥ 10 mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta vaikutuksesta. Annettaessa irbesartaania ihmisille terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofialla ei näytä olevan merkitystä.

Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

Edes sellaiset suun kautta annetut annokset, jotka aiheuttivat jonkinasteista parentaalista toksisuutta (50–650 mg/kg/vrk), myös kuolleisuutta suurimmalla annoksella, eivät vaikuttaneet naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn merkitsevästi. Merkitsevää vaikutusta keltarauhasen, implantoituneiden sikiöiden tai elävien sikiöiden lukumäärään ei todettu. Irbesartaani ei vaikuttanut jälkeläisten eloonjäämiseen, kehitykseen eikä lisääntymiseen. Radioaktiivisesti merkittyä irbesartaania todettiin eläintutkimuksissa rotan ja kaniinin sikiöissä. Irbesartaani erittyy imettävien rottien maitoon.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaneilla havaittiin keskenmenoja tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kanilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium

Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Vesipitoinen kolloidinen piidioksidi
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Poloksameeri 188

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pahvikotelo, jossa on 14 tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksessa.
Pahvikotelo, jossa on 28 tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 56 tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 98 tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 56 x 1 tablettia yksittäispakattuina PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. elokuuta 1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27. elokuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston kotisivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aprovel 300 mg tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tabletit sisältävät 300 mg irbesartaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 61,50 mg laktoosimonohydraattia/tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai vaalea, kaksoiskupera ja soikea tabletti, jossa on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2773.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aprovel on tarkoitettu aikuisten essentiaalisen hypertension hoitoon.

Se on myös tarkoitettu munuaistaudin hoitoon tyypin 2 diabetesta sairastaville hypertensiivisille aikuispotilaille muun verenpainelääkityksen lisäksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelunormaalialoitus- ja ylläpitoannos on 150 mg kerran päivässä, joko aterian yhteydessä tai muulloin. Annettaessa Aprovel-valmistetta 150 mg kerran päivässä verenpaine pysyy 24 tunnin ajan tavallisesti paremmin hallinnassa kuin 75 mg:n annoksella. 75 mg:n aloitusannosta tulisi kuitenkin harkita, esimerkiksi hemodialyysipotilaille ja yli 75-vuotiaille vanhuksille.

Potilailla, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 150 mg:n Aprovel-annoksella kerran päivässä, voidaan annosta nostaa 300 mg:aan, tai lisätä hoitoon muita verenpainelääkkeitä (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Etenkin diureetin, kuten hydroklooritiatsidin, lisäämisellä Aprovel-hoitoon on havaittu olevan additiivinen vaikutus (ks. kohta 4.5).

Hypertensiivisille aikuistyyppin diabetesta sairastaville potilaille irbesartaanihoito aloitetaan annostuksella 150 mg kerran päivässä, ja annostus nostetaan vähitellen 300 mg:aan kerran päivässä, joka on suositeltu ylläpitoannostus munuaistaudin hoidossa.

Aprovel-valmisteen suotuisa munuaisvaikutus hypertensiivisten aikuistyyppin diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa perustuu tutkimuksiin, joissa irbesartaania annettiin tarvittaessa muun verenpainelääkityksen lisänä tavoiteverenpaineen saavuttamiseksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysipotilailla tulisi harkita pienempää aloitusannosta (75 mg) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Iäkkäät

Vaikka 75 mg:n annosta tulee harkita aloitettaessa hoito yli 75-vuotiaille potilaille, annosta ei yleensä tarvitse iäkkäillä muuttaa.

Pediatriset potilaat

Aprovel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Aprovel-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Intravaskulaarisen volyymin vaje: oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen Aprovel-hoidon aloittamista.

Renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilaalla, jolla on moleminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja jota hoidetaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu Aprovel-hoidon yhteydessä, angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhteydessä voidaan olettaa esiintyvän samanlaista vaikutusta.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa Aprovel-valmisteella munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium- ja kreatiniinitason säännöllistä seurantaa. Aprovelin käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla.

Hypertensiiviset aikuistyyppin diabetesta ja munuaistautia sairastavat potilaat: irbesartaanin vaikutukset munuais- ja kardiovaskulaarisiin tapahtumiin eivät olleet yhteneväiset kaikissa alaryhmissä pitkälle edennyttä munuaistautia sairastavien potilaiden tutkimuksesta tehdyssä analyysissä. Varsinkaan naisten ja ei-valkoihoisten potilaiden ryhmissä vaikutus ei ollut yhtä suotuisa (ks. kohta 5.1).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto: on olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin

munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Hyperkalemia: kuten muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä käytettäessä, hyperkalemiaa saattaa ilmentyä Aprovel-hoidon aikana, erityisesti jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, diabeettisen munuaistaudin aiheuttama selvä proteinuria ja/tai sydämen vajaatoiminta. Riskiryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumtasoa on syytä seurata tarkoin (ks. kohta 4.5).

Hypoglykemia: Aprovel saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa etenkin potilaille, joilla on diabetes. Jos potilas käyttää insuliinia tai diabeteslääkkeitä, on harkittava asianmukaista veren glukoosipitoisuuden seurantaa. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annosta on mahdollisesti muutettava tarvittaessa (ks. kohta 4.5).

Suoliston angioedeema: Suoliston angioedemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II-reseptorin antagonisteilla mukaan lukien Aprovel (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II-reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, Aprovel-valmisteen käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Litium: Aprovel-valmisteen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, hypertrofisobstruktiivinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästennoosia tai hypertrofisobstruktiivista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Aprovel-valmisteen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonous ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE:n estäjähoitoon tai angiotensiini II -reseptorin salpaajahoitoon liittynyt akuuttia hypotoniaa, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.5). Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Samoin kuin ACE:n estäjät todennäköisesti myös irbesartaani ja muut angiotensiinin estäjät tehoavat huomattavasti mustaihoisten potilaiden kuin muiden potilaiden verenpaineeseen, mikä saattaa johtua siitä, että tilat, joihin liittyy pieni reniinipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihoisten verenpainepotilaiden keskuudessa (ks. kohta 5.1).

Raskaus: angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien

käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II –reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Pediatriset potilaat: irbesartaania on tutkittu pediatriassa populaatioissa 6–16-vuotiaiden ikäryhmässä, mutta tämänhetkiset tiedot eivät riitä tukemaan käytön laajentamista lapsipotilaisiin, ennen kuin lisää tutkimustietoa saadaan (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

Apuaineet:

Aprovel 300 mg tabletti sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Aprovel 300 mg tabletti sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diureetit ja muut verenpainelääkkeet: muut verenpainelääkkeet saattavat lisätä irbesartaanin hypotensiivisiä vaikutuksia. Kuitenkin Aprovel-hoitoa on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, kuten beetasalpaajien, pitkävaikutteisten kalsiuminestäjien ja tiatsididiureettien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja hypotensoriskiä Aprovel-hoidon alussa (ks. kohta 4.4).

Aliskireenivalmisteet tai ACE:n estäjät: Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaliumlisä ja kaliumia säästävät diureetit: muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolan korvikkeen tai muiden lääkkeiden, jotka saattavat nostaa seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini), samanaikainen käyttö voi nostaa seerumin kaliumpitoisuutta, eikä se siten ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi havaittu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Näin ollen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2 salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä.

Kuten ACE:n estäjien kohdalla, angiotensiini II -reseptorin salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, ja seerumin kaliumpitoisuuden nousu, erityisesti potilailla joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteen saannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seurantaa tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjain hoidon aikana.

Repaglinidi: irbesartaani voi estää OATP1B1:n toimintaa. Eräissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin, että irbesartaani suurensi repaglinidin (OATP1B1:n substraatti) C_{max} -arvoa 1,8-kertaisesti ja AUC-arvoa 1,3-kertaisesti, kun se annettiin 1 tunti ennen repaglinidia. Toisessa tutkimuksessa ei ilmoitettu oleellista farmakokineettistä yhteisvaikutusta, kun näitä kahta lääkettä annettiin

samanaikaisesti. Diabeteslääkityksen kuten repaglinidin annosta on siis mahdollisesti muutettava (ks. kohta 4.4).

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9-entsyymien vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti CYP2C9-isoentsyymien kautta metaboloituvan varfariinin kanssa. CYP2C9-entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiinin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys:

Koska Aprovel-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei Aprovel-valmisteen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoista lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

Ei tiedetä, erittyvätkö irbesartaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet irbesartaanin tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys:

Irbesartaani vaikutti hoidettujen rottien ja niiden jälkeläisten hedelmällisyyteen vasta annoksilla, jotka aiheuttivat parentaalisen toksisuuden ensimmäiset merkit (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella irbesartaani ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoilla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että hoidon aikana voi esiintyä huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Hypertensiopotilaiden lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ei haittavaikutusten esiintyvyydessä kaiken kaikkiaan ollut eroa irbesartaaniryhmän (56,2 %) ja lumelääkeryhmän (56,5 %) välillä. Kliinisten haittavaikutusten tai laboratorioarvojen takia hoitonsa keskeyttäneitä potilaita oli vähemmän irbesartaania saaneessa ryhmässä (3,3 %) kuin lumelääkeryhmässä (4,5 %). Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut riippuvainen annoksesta (suositellulla annosalueella), sukupuolesta, iästä, rodusta tai hoidon kestosta.

Diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaistoiminta, 0,5 prosentilla esiintyi ortostaattista huimausta ja ortostaattista hypotensiota (melko harvinaisia), mutta kuitenkin enemmän kuin lumeryhmässä.

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia raportoitiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa irbesartaania annettiin 1965 verenpainepotilaalle. Tähdellä (*) on merkitty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin lisäksi > 2 prosentilla diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria, ja joita raportoitiin enemmän kuin lumeryhmässä.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset (> 1/10), yleiset (> 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (> 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Irbesartaanin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset on saatu spontaaneista haittavaikutusilmoituksista.

Veri ja imukudos

Tuntematon: anemia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä:

Tuntematon: Yliherkkyyssreaktiot, kuten angioedeema, ihottuma, nokkosihottuma, anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Tuntematon: hyperkalemia, hypoglykemia

Hermosto:

Yleiset: heitehuimaus, asentohuimaus*
Tuntematon: kiertohuimaus, päänsärky

Kuulo ja tasapainoelin:

Tuntematon: tinnitus

Sydän:

Melko harvinaiset: takykardia

Verisuonisto:

Yleiset: ortostaattinen hypotensio*
Melko harvinaiset: punoitus (erityisesti kasvojen ja kaulan alueen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinaiset: yskä

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: pahoinvointi/oksentelu
Melko harvinaiset: ripuli, dyspepsia/närästys
Harvinaiset: suoliston angioedeema
Tuntematon: makuaistin häiriöt

Maksa ja sappi:

Melko harvinaiset: keltaisuus
Tuntematon: maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

Iho ja ihonalainen kudokset:

Tuntematon: leukosytoklastinen vaskuliitti

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: tuki- ja liikuntaelimestön kipu*
Tuntematon: nivelsärky, lihassärky (joissakin tapauksissa tähän on liittynyt kohonnut plasman kreatiinikinaasi), lihaskouristukset

Munuaiset ja virtsatiet:

Tuntematon: munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten toiminnan pettäminen riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: sukupuolitoimintojen häiriöt

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: uupumus
Melko harvinaiset: rintakipu

Tutkimukset:

Hyvin yleiset: Hyperkalemiaa* esiintyi useammin irbesartaania kuin lumevalmistetta saaneilla diabetespotilailla. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaisten toiminta, hyperkalemian ($\geq 5,5$ mekv/l) esiintymistiheys oli 29,4 % 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä ja 22 % lumeryhmässä. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria, hyperkalemian

($\geq 5,5$ mekv/l) esiintymistiheys oli 46,3 % irbesartaaniryhmässä ja 26,3 % lumeryhmässä.

Yleiset: Irbesartaanihoitoa saaneilla potilailla todettiin yleisesti (1,7 %) merkitsevää plasman kreatiinikinaasiarvon nousua. Näihin muutoksiin ei liittynyt tunnistettavia kliinisiä lihas- tai luusto-oireita yhdessäkään tapauksessa. Irbesartaania saaneista pitkälle edennyttä diabeettista munuaistautia sairastavista verenpainepotilaista 1,7 prosentilla on todettu hemoglobiiniarvon lasku*, joka ei ollut kliinisesti merkittävä.

Pediatriset potilaat:

Satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 318 hypertensiivistä 6–16-vuotiaasta lasta ja nuorta, kolmen viikon kaksoissokkovaikuteesta tuli esiin seuraavia haittavaikutuksia: päänsärky (7,9 %), hypotensio (2,2 %), huimaus (1,9 %), yskä (0,9 %). Tämän tutkimuksen 26 viikkoa kestäneessä avoimessa vaiheessa yleisimmät laboratorioarvojen muutokset olivat kreatiniiniarvon nousu (6,5 %) ja kreatiinikinaasiarvon nousu 2 prosentilla hoitoa saaneista lapsista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemukset aikuisilla, jotka saivat enintään 900 mg:n vuorokausiannoksia 8 viikon ajan, eivät viitanneet valmisteen toksisuuteen. Yliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotension ja takykardiana; yliannostuksen aiheuttamaa bradykardiaa saattaa myös esiintyä. Aprovel-yliannostusta varten ei ole saatavilla erityisiä hoito-ohjeita. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa aktiivihoidolla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ATC-koodi: C09C A04.

Vaikutusmekanismi: irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini II -reseptorin (tyyppi AT₁) salpaaja. Se todennäköisesti estää angiotensiini II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini II (AT₁) -reseptoreiden selektiivinen salpaus nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini II -tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla. Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), entsyymiä, joka saa aikaan angiotensiini II:n muodostusta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse vaikuttaakseen metabolisten aktivaattien.

Kliininen teho:

Hypertensio

Irbesartaani alentaa verenpainetta vaikuttamatta juuri lainkaan sydämen syketiheyteen. Verenpaine alenee annosriippuvaisesti kerran päivässä annosteltuna ja näyttää tasoittuvan yli 300 mg:n annoksilla. 150–300 mg:n annokset kerran päivässä annettuna laskevat makuulla tai istuen mitattua verenpainetta

(esim. 24 tuntia annostuksen jälkeen) keskimäärin 8–13/5–8 mmHg (systolinen/diastolinen) enemmän kuin lumelääke.

Valmisteen verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 3–6 tunnissa annostelusta ja verenpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia. 24 tunnin kuluttua verenpaineen lasku oli suositelluilla annoksilla 60–70 % vastaavasta 3–6 tunnin kohdalla saavutetusta diastolisesta ja systolisesta enimmäisvasteesta. 150 mg:n annos kerran päivässä annettuna sai aikaan samanlaisen 24 tunnin vasteen kuin sama kokonaisannos kaksi kertaa päivässä annettuna.

Aprovelin verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa 1–2 viikon kuluttua ja maksimivaikutus 4–6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Verenpainetta alentavat vaikutukset säilyvät pitkäaikaishoidossa. Hoidon lopettamisen jälkeen verenpaine palautuu asteittain lähtötasoon. Rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu.

Irbesartaanin ja tiatsidityyppisten diureettien verenpainetta alentavat vaikutukset ovat additiivisia. Potilailla, joilla verenpaine ei ole irbesartaanilla yksinään riittävästi hallinnassa, pienen hydroklooritiatsidiannoksen (12,5 mg) liittäminen irbesartaaniin kerran päivässä laskee verenpainetta edelleen 7–10/3–6 mmHg (systolinen/diastolinen) lumelääkkeeseen verrattuna.

Ikä tai sukupuoli eivät vaikuta Aprovelin tehoon. Kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä mustaihoisilla verenpainepotilailla saavutetaan irbesartaanimonoterapialla huomattavasti pienempi vaste. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen kanssa (esim. 12,5 mg päivässä), antihypertensiivinen vaste on mustaihoisilla potilailla lähes sama kuin valkoihoisilla potilailla. Irbesartaanilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta seerumin virtsahappoon tai virtsan virtsahapon eritykseen.

Pediatriset potilaat

Verenpaineen laskua tutkittiin 318 hypertensiivisen tai riskiryhmään kuuluvan (diabetes, hypertensio sukuanamneesissa) 6–16-vuotiaan lapsen ja nuoren ryhmässä kolmen viikon jakson aikana, kun irbesartaanin titrattu tavoiteannos oli 0,5 mg/kg (pieni), 1,5 mg/kg (keskisuuri) ja 4,5 mg/kg (suuri). Kolmen viikon jakson päättyessä primaarinen tehoa mittaava muuttuja, istuen mitattu systolinen verenpaine (SeSBP), oli alentunut lähtöarvoon verrattuna keskimäärin 11,7 mmHg (pieni annos), 9,3 mmHg (keskisuuri annos), 13,2 mmHg (suuri annos). Näiden annosten välillä ei havaittu merkitsevää eroa. Istuen mitatun diastolisen verenpaineen (SeDBP) muutoksen korjattu keskiarvo oli: 3,8 mmHg (pieni annos), 3,2 mmHg (keskisuuri annos), 5,6 mmHg (suuri annos). Myöhemmin potilaat satunnaistettiin uudelleen joko vaikuttavaa lääkeainetta tai lumevalmistetta saavaan ryhmään kahden viikon jakson ajaksi, ja tämän jakson aikana lumeryhmän potilaiden istuen mitattu systolinen verenpaine nousi 2,4 mmHg ja diastolinen verenpaine 2,0 mmHg, sen sijaan erisuuruisia irbesartaaniannoksia saaneiden potilaiden systolisen verenpaineen muutos oli +0,1 mmHg ja diastolisen verenpaineen muutos oli -0,3 mmHg (ks. kohta 4.2).

Hypertensio ja aikuistyyppin diabetes, johon liittyy munuaistauti

IDNT-tutkimus (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) osoittaa, että irbesartaani hidastaa munuaistaudin etenemistä potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria. IDNT oli kontrolloitu kaksoissokkometelmällä tehty sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus, jossa verrattiin Aprovel-valmistetta, amlodipiinia ja lumevalmistetta. Pitkäaikaisen (keskiarvo 2,6 vuotta) Aprovel-hoidon vaikutuksia munuaistaudin etenemiseen ja kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) tutkittiin 1715 hypertensiivisellä potilaalla, joilla oli aikuistyyppin diabetes, proteinuria ≥ 900 mg/vrk ja seerumin kreatiini 1,0–3,0 mg/dl. Potilaille annettiin Aprovel -valmistetta 75 mg:sta ylläpitoannokseen 300 mg, amlodipiinia 2,5–10 mg tai lumevalmistetta sietokyvyn mukaan. Kaikissa hoitoryhmissä potilaat saivat yleensä 2–4 verenpainelääkettä (esim. diureetteja, beetasalpaajia, alfasalpaajia), jotta tavoiteverenpaine $\leq 135/85$ mmHg saavutettiin tai systolinen verenpaine laski 10 mmHg lähtöarvon ollessa > 160 mmHg. Tämän tavoiteverenpaineen saavutti 60 % lumeryhmän potilaista ja 76 % irbesartaaniryhmän ja 78 % amlodipiiniryhmän potilaista. Irbesartaani pienensi

merkitsevästi suhteellista riskiä primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan (seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen, terminaalivaiheinen munuaissairaus tai kokonaiskuolleisuus) osalta. Noin 33 % irbesartaaniryhmän potilaista saavutti primaarisen yhdistetyn renaalisen päätemuuttujan, kun vastaava luku lumeryhmässä oli 39 % ja amlodipiiniryhmässä 41 % [suhteellinen riski pieneni 20 % lumeeseen verrattuna ($p = 0,024$) ja 23 % amlodipiiniin verrattuna ($p = 0,006$)]. Kun primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisiä komponentteja analysoitiin erikseen, ei havaittu vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen, mutta terminaalivaiheisen munuaissairauden vähenemisessä havaittiin positiivinen suuntaus ja seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen väheni merkitsevästi.

Hoitotehoa arvioitiin alaryhmissä sukupuolen, rodun, iän, diabeteksen keston, verenpaineen lähtöarvon, seerumin kreatiniiniarvon ja albumiinin erittymisnopeuden suhteen. Naispotilaiden ja mustaihoisten potilaiden alaryhmissä, joiden osuus koko tutkimuspopulaatiosta oli 32 % (naiset) ja 26 % (mustaihoiset), munuaisiin kohdistuva hyöty ei tullut selvästi esiin, joskaan luottamusvälit eivät sulje sitä pois. Sekundaarisessa päätemuuttujassa (kuolemaan johtaneet tai ei-fataalit kardiovaskulaariset tapahtumat) ei havaittu eroa kolmen tutkitun ryhmän välillä koko populaatiossa, mutta naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien lisääntymistä ja miespotilailla ei-fataalien sydäninfarktien vähenemistä irbesartaaniryhmässä lumeryhmään verrattuna. Irbesartaania saaneilla naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien ja aivohalvausten lisääntymistä verrattuna amlodipiiniryhmään, mutta sairaalahoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta väheni koko tutkimuspopulaatiossa. Kunnollista selitystä näille naispotilailla tehdyille havainnoille ei kuitenkaan ole löydetty.

IRMA 2 -tutkimus (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) osoittaa, että irbesartaani 300 mg hidastaa selvän proteinurian kehittymistä potilailla, joilla on mikroalbuminuria. IRMA 2 oli lumekontrolloitu kaksoissokkometelmällä tehty sairastuvuustutkimus, johon osallistuneilla 590 potilaalla oli aikuistyyppin diabetes, mikroalbuminuria (30–300 mg/vrk) ja normaali munuaistoiminta (seerumin kreatiniini $\leq 1,5$ mg/dl miehillä ja $< 1,1$ mg/dl naisilla). Tutkimuksessa tarkasteltiin pitkäaikaisen (2 vuotta) Aprovel-hoidon vaikutuksia tilan etenemiseen kliiniseksi (tai selväksi) proteinuriaksi (albumiinin erittymisnopeus virtsaan (UAER) > 300 mg/vrk ja vähintään 30 %:n nousu UAER-arvossa lähtötasoon verrattuna). Verenpaineen tavoitetasoksi asetettiin $\leq 135/85$ mmHg. Verenpaineen tavoitetasoon saavuttamiseksi hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä (ei kuitenkaan ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajia eikä dihydropyridiini-kalsiuminestäjiä). Sama verenpainetaso saavutettiin kaikissa hoitoryhmissä, mutta 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä päätemuuttuja (selvä proteinuria) todettiin pienemmällä osalla potilaista (5,2 %) kuin lumeryhmässä (14,9 %) tai 150 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä (9,7 %), mikä osoittaa, että suurempi annos pienensi suhteellista riskiä 70 % lumeeseen verrattuna ($p = 0,0004$). Tähän liittyvää glomerulusfiltraation (GFR) paranemista ei havaittu kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Eteneminen kliiniseksi proteinuriaksi hidastui havaittavasti jo kolmen kuukauden kuluttua ja hidastuminen jatkui koko 2 vuoden jakson ajan. Paluu normoalbuminuriaan (< 30 mg/vrk) oli yleisempää 300 mg:n Aprovel-annosta saaneessa ryhmässä (34 %) kuin lumeryhmässä (21 %).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaaliin tai kardiovaskulaariin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annosteltu irbesartaani imeytyy hyvin: tutkimusten mukaan absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60–80 prosenttia. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta merkitsevästi irbesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Valmiste sitoutuu plasman proteiineihin noin 96 %:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Jakautumistilavuus on 53–93 litraa.

Biotransformaatio

¹⁴C-merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80–85 % kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6%). *In vitro*-tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymin, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymin CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10–600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg (kaksi kertaa suositusannos); tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Irbesartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa oraalisen annostelusta. Kokonaispuhdistuma on 157–176 ml/min ja munuaispuhdistuma on 3–3,5 ml/min. Irbesartaanin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 11–15 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuus saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20%) kertyy rajoitetusti plasmaan toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisajassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC ja C_{max} -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäillä potilailla (≥ 65 v) kuin nuorilla (18–40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkitsevästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen.

Eliminaatio

Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse. ¹⁴C-merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20 % erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana.

Pediatriset potilaat

Irbesartaanin farmakokineetiikkaa arvioitiin 23 hypertensiivisen lapsen ryhmässä, kun irbesartaania (2 mg/kg) annettiin kerran tai useita kertoja vuorokaudessa enintään 150 mg:n vuorokausiannoksina neljän viikon ajan. Näistä 23 lapsesta 21:n tietoja voitiin verrata aikuispotilaiden farmakokineettisiin tietoihin (lapsista 12 oli yli 12-vuotiaita, yhdeksän oli 6–12-vuotiaita). Tulokset osoittivat, että C_{max} -, AUC- ja puhdistuma-arvot olivat vastaavat kuin aikuispotilailla, jotka saivat irbesartaania 150 mg:n vuorokausiannoksina. Vähäistä irbesartaanin kumuloitumista (18 %) plasmaan havaittiin kerran vuorokaudessa annettujen toistuvien annosten jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi munuaisten vajaatoiminta- tai hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Epänormaalia systeemistä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Non-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset (≥ 250 mg/kg/vrk rotilla ja ≥ 100 mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punaisia verisoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset (≥ 500 mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaklomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla ≥ 90 mg/kg/vrk, makakeilla ≥ 10 mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta vaikutuksesta. Annettaessa irbesartaania ihmisille terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaklomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä.

Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

Edes sellaiset suun kautta annetut annokset, jotka aiheuttivat jonkinasteista parentaalista toksisuutta (50–650 mg/kg/vrk), myös kuolleisuutta suurimmalla annoksella, eivät vaikuttaneet naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn merkitsevästi. Merkitsevää vaikutusta keltarauhasten, implantoituneiden sikiöiden tai elävien sikiöiden lukumäärään ei todettu. Irbesartaani ei vaikuttanut jälkeläisten eloonjäämiseen, kehitykseen eikä lisääntymiseen. Radioaktiivisesti merkittyä irbesartaania todettiin eläintutkimuksissa rotan ja kaniinin sikiöissä. Irbesartaani erittyi imettävien rottien maitoon.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaneilla havaittiin keskenmenoja tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kanilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Vesipitoinen kolloidinen piidioksidi
Esigelatinoitu maissitärkkelys
Poloksameeri 188

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pahvikotelo, jossa on 14 tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksessa.
Pahvikotelo, jossa on 28 tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 56 tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 98 tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 56 x 1 tablettia yksittäispakattuina PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. elokuuta 1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27. elokuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston kotisivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aprovel 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg irbesartaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 25,50 mg laktoosimonohydraattia / kalvopäällysteinen tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai vaalea, kaksoiskupera ja soikea tabletti, jossa on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2871.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aprovel on tarkoitettu aikuisten essentiaalisen hypertension hoitoon.

Se on myös tarkoitettu munuaistaudin hoitoon tyypin 2 diabetesta sairastaville hypertensiivisille potilaille muun verenpainelääkityksen lisäksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelunormaalialoitus- ja ylläpitoannos on 150 mg kerran päivässä, joko aterian yhteydessä tai muulloin. Annettaessa Aprovel-valmistetta 150 mg kerran päivässä verenpaine pysyy 24 tunnin ajan tavallisesti paremmin hallinnassa kuin 75 mg:n annoksella. 75 mg:n aloitusannosta tulisi kuitenkin harkita, esimerkiksi hemodialyysipotilaille ja yli 75-vuotiaille vanhuksille.

Potilailla, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 150 mg:n Aprovel-annoksella kerran päivässä, voidaan annosta nostaa 300 mg:aan, tai lisätä hoitoon muita verenpainelääkkeitä (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Etenkin diureetin, kuten hydroklooritiatsidin, lisäämisellä Aprovel-hoitoon on havaittu olevan additiivinen vaikutus (ks. kohta 4.5).

Hypertensiivisille aikuistyyppin diabetesta sairastaville potilaille irbesartaanihoito aloitetaan annostuksella 150 mg kerran päivässä, ja annostus nostetaan vähitellen 300 mg:aan kerran päivässä, joka on suositeltu ylläpitoannostus munuaistaudin hoidossa.

Aprovel-valmisteen suotuisa munuaisvaikutus hypertensiivisten aikuistyyppin diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa perustuu tutkimuksiin, joissa irbesartaania annettiin tarvittaessa muun verenpainelääkityksen lisänä tavoiteverenpaineen saavuttamiseksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysipotilailla tulisi harkita pienempää aloitusannosta (75 mg) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Iäkkäät

Vaikka 75 mg:n annosta tulee harkita aloitettaessa hoito yli 75-vuotiaille potilaille, annosta ei yleensä tarvitse iäkkäillä muuttaa.

Pediatriset potilaat

Aprovel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Aprovel-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Intravaskulaarisen volyymin vaje: oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen Aprovel-hoidon aloittamista.

Renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilaalla, jolla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja jota hoidetaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu Aprovel-hoidon yhteydessä, angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhteydessä voidaan olettaa esiintyvän samanlaista vaikutusta.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa Aprovel-valmisteella munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium- ja kreatiniinitason säännöllistä seurantaa. Aprovelin käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla.

Hypertensiiviset aikuistyyppin diabetesta ja munuaistautia sairastavat potilaat: irbesartaanin vaikutukset munuais- ja kardiovaskulaarisiin tapahtumiin eivät olleet yhteneväiset kaikissa alaryhmissä pitkälle edennytä munuaistautia sairastavien potilaiden tutkimuksesta tehdyssä analyysissä. Varsinkaan naisten ja ei-valkoihoisten potilaiden ryhmissä vaikutus ei ollut yhtä suotuisa (ks. kohta 5.1).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto: on olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö

lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Hyperkalemia: kuten muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä käytettäessä, hyperkalemiaa saattaa ilmaantua Aprovel-hoidon aikana, erityisesti jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, diabeettisen munuaistaudin aiheuttama selvä proteinuria ja/tai sydämen vajaatoiminta. Riskiryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumtasoa on syytä seurata tarkoin (ks. kohta 4.5).

Hypoglykemia: Aprovel saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa etenkin potilaille, joilla on diabetes. Jos potilas käyttää insuliinia tai diabeteslääkkeitä, on harkittava asianmukaista veren glukoosipitoisuuden seurantaa. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annosta on mahdollisesti muutettava tarvittaessa (ks. kohta 4.5).

Suoliston angioedeema: Suoliston angioedemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin antagonisteilla mukaan lukien Aprovel (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II -reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, Aprovel-valmisteen käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Litium: Aprovel-valmisteen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, hypertrofisobstruktiivinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästennoosia tai hypertrofisobstruktiivista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Aprovel-valmisteen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE:n estäjähoitoon tai angiotensiini II -reseptorin salpaajahoitoon liittynyt akuuttia hypotoniaa, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.5). Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Samoin kuin ACE:n estäjät todennäköisesti myös irbesartaani ja muut angiotensiinin estäjät tehoavat huomattavasti mustaihoisten potilaiden kuin muiden potilaiden verenpaineeseen, mikä saattaa johtua siitä, että tilat, joihin liittyy pieni reniinipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihoisten verenpainepotilaiden keskuudessa (ks. kohta 5.1).

Raskaus: angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääke (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Pediatriset potilaat: irbesartaania on tutkittu pediatriassa populaatioissa 6–16-vuotiaiden ikäryhmässä, mutta tämänhetkiset tiedot eivät riitä tukemaan käytön laajentamista lapsipotilaisiin, ennen kuin lisää tutkimustietoa saadaan (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

Apuaineet:

Aprovel 75 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Aprovel 75 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diureetit ja muut verenpainelääkkeet: muut verenpainelääkkeet saattavat lisätä irbesartaanin hypotensiivisiä vaikutuksia. Kuitenkin Aprovel-hoitoa on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, kuten beetasalpaajien, pitkävaikutteisten kalsiuminestäjien ja tiatsididiureettien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja hypotensioriskiä Aprovel-hoidon alussa (ks. kohta 4.4).

Aliskireenivalmisteet tai ACE:n estäjät: Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaliumlisä ja kaliumia säästävät diureetit: muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolan korvikkeen tai muiden lääkkeiden, jotka saattavat nostaa seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini), samanaikainen käyttö voi nostaa seerumin kaliumpitoisuutta, eikä se siten ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi havaittu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Näin ollen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2 salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä. Kuten ACE:n estäjien kohdalla, angiotensiini II -reseptorin salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mukaanlukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, ja seerumin kaliumpitoisuuden nousu, erityisesti potilailla joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteestä saannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seurantaa tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjain hoidon aikana.

Repaglinidi: irbesartaani voi estää OATP1B1:n toimintaa. Eräissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin, että irbesartaani suurensi repaglinidin (OATP1B1:n substraatti) $C_{\max}$ -arvoa 1,8-kertaisesti ja AUC-arvoa 1,3-kertaisesti, kun se annettiin 1 tunti ennen repaglinidia. Toisessa tutkimuksessa ei ilmoitettu oleellista farmakokineettistä yhteisvaikutusta, kun näitä kahta lääkettä annettiin samanaikaisesti. Diabeteslääkityksen kuten repaglinidin annosta on siis mahdollisesti muutettava (ks. kohta 4.4).

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9-entsyymin vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti CYP2C9-isoentsyymin kautta metaboloituvan varfariinin kanssa. CYP2C9-entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiinin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys:

Koska Aprovel-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei Aprovel-valmisteen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoista lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

Ei tiedetä, erittyvätkö irbesartaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet irbesartaanin tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys:

Irbesartaani vaikutti hoidettujen rottien ja niiden jälkeläisten hedelmällisyyteen vasta annoksilla, jotka aiheuttivat parentaalisen toksisuuden ensimmäiset merkit (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella irbesartaani ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoilla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että hoidon aikana voi esiintyä huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Hypertensiopotilaiden lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ei haittavaikutusten esiintyvyydessä kaiken kaikkiaan ollut eroa irbesartaaniryhmän (56,2 %) ja lumelääkeryhmän (56,5 %) välillä. Kliinisten haittavaikutusten tai laboratorioarvojen takia hoitonsa keskeyttäneitä potilaita oli vähemmän irbesartaania saaneessa ryhmässä (3,3 %) kuin lumelääkeryhmässä (4,5 %). Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut riippuvainen annoksesta (suositellulla annosalueella), sukupuolesta, iästä, rodusta tai hoidon kestosta.

Diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaistoiminta, 0,5 prosentilla esiintyi ortostaattista huimausta ja ortostaattista hypotensiota (melko harvinaisia), mutta kuitenkin enemmän kuin lumeryhmässä.

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia raportoitiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa irbesartaania annettiin 1965 verenpainepotilaalle. Tähdellä (*) on merkitty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin lisäksi > 2 prosentilla diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria, ja joita raportoitiin enemmän kuin lumeryhmässä.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset (> 1/10), yleiset (> 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (> 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Irbesartaanin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset on saatu spontaaneista haittavaikutusilmoituksista.

Veri ja imukudos

Tuntematon: anemia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä:

Tuntematon: Yliherkkyyssreaktiot, kuten angioedeema, ihottuma, nokkosihottuma, anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Tuntematon: hyperkalemia, hypoglykemia

Hermosto:

Yleiset: heitehuimaus, asentohuimaus*
Tuntematon: kiertohuimaus, päänsärky

Kuulo ja tasapainoelin:

Tuntematon: tinnitus

Sydän:

Melko harvinaiset: takykardia

Verisuonisto:

Yleiset: ortostaattinen hypotensio*

Melko harvinaiset: punoitus (erityisesti kasvojen ja kaulan alueen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinaiset: yskä

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: pahoinvointi/oksentelu

Melko harvinaiset: ripuli, dyspepsia/närästys

Harvinaiset: suoliston angioedeema

Tuntematon: makuaistin häiriöt

Maksa ja sappi:

Melko harvinaiset: keltaisuus

Tuntematon: maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

Iho ja ihonalainen kudokset:

Tuntematon: leukosytoklastinen vaskuliitti

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: tuki- ja liikuntaelimestön kipu*

Tuntematon: nivelsärky, lihassärky (joissakin tapauksissa tähän on liittynyt kohonnut plasman kreatiinikinaasi), lihaskouristukset

Munuaiset ja virtsatiet:

Tuntematon: munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten toiminnan pettäminen riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: sukupuolitoimintojen häiriöt

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: uupumus

Melko harvinaiset: rintakipu

Tutkimukset:

Hyvin yleiset: Hyperkalemiaa* esiintyi useammin irbesartaania kuin lumevalmistetta saaneilla diabetespotilailla. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaisten toiminta, hyperkalemian ($\geq 5,5$ mekv/l) esiintymistiheys oli 29,4 % 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä ja 22 % lumeryhmässä. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria, hyperkalemian ($\geq 5,5$ mekv/l) esiintymistiheys oli 46,3 % irbesartaaniryhmässä ja 26,3 % lumeryhmässä.

Yleiset: Irbesartaanihoitoa saaneilla potilailla todettiin yleisesti (1,7 %) merkitsevää plasman kreatiinikinaasiarvon nousua. Näihin muutoksiin ei liittynyt tunnistettavia kliinisiä lihas- tai luusto-oireita yhdessäkään tapauksessa. Irbesartaania saaneista pitkälle edennyttä diabeettista munuaistautia sairastavista verenpainepotilaista 1,7 prosentilla on todettu hemoglobiiniarvon lasku*, joka ei ollut kliinisesti merkittävä.

Pediatriset potilaat:

Satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 318 hypertensiivistä 6–16-vuotiaasta lasta ja nuorta, kolmen viikon kaksoissokkovaiheessa tuli esiin seuraavia haittavaikutuksia: päänsärky (7,9 %), hypotensio (2,2 %), huimaus (1,9 %), yskä (0,9 %). Tämän tutkimuksen 26 viikkoa kestäneessä avoimessa vaiheessa yleisimmät laboratorioarvojen muutokset olivat kreatiniiniarvon nousu (6,5 %) ja kreatiinikinaasiarvon nousu 2 prosentilla hoitoa saaneista lapsista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemukset aikuisilla, jotka saivat enintään 900 mg:n vuorokausiannoksia 8 viikon ajan, eivät viitanneet valmisteen toksisuuteen. Yliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona ja takykardiana; yliannostuksen aiheuttamaa bradykardiaa saattaa myös esiintyä. Aprovel-yliannostusta varten ei ole saatavilla erityisiä hoito-ohjeita. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa aktiivihieillä. Irbesartaani ei poistu hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ATC-koodi: C09C A04.

Vaikutusmekanismi: irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini II -reseptorin (tyyppi AT₁) salpaaja. Se todennäköisesti estää angiotensiini II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini II (AT₁) -reseptoreiden selektiivinen salpaus nostaa plasman reniinitasoja ja angiotensiini II -tasoja sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla. Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), entsyymiä, joka saa aikaan angiotensiini II:n muodostusta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse vaikuttaakseen metabolista aktivaatiota.

Kliininen teho:

Hypertensio

Irbesartaani alentaa verenpainetta vaikuttamatta juuri lainkaan sydämen syketiheyteen. Verenpaine alenee annosriippuvaisesti kerran päivässä annosteltuna ja näyttää tasoittuvan yli 300 mg:n annoksilla. 150–300 mg:n annokset kerran päivässä annettuna laskevat makuulla tai istuen mitattua verenpainetta (esim. 24 tuntia annostuksen jälkeen) keskimäärin 8–13/5–8 mmHg (systolinen/diastolinen) enemmän kuin lumelääke.

Valmisteen verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 3–6 tunnissa annostelusta ja verenpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia. 24 tunnin kuluttua verenpaineen lasku oli suositelluilla annoksilla 60–70 % vastaavasta 3–6 tunnin kohdalla saavutetusta diastolisesta ja systolisesta enimmäisvasteesta. 150 mg:n annos kerran päivässä annettuna sai aikaan samanlaisen 24 tunnin vasteen kuin sama kokonaisannos kaksi kertaa päivässä annettuna.

Aprovelin verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa 1–2 viikon kuluttua ja maksimivaikutus 4–6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Verenpainetta alentavat vaikutukset säilyvät pitkäaikaishoidossa. Hoidon lopettamisen jälkeen verenpaine palautuu asteittain lähtötasoon. Rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu.

Irbesartaanin ja tiatsidityyppisten diureettien verenpainetta alentavat vaikutukset ovat additiivisia. Potilailla, joilla verenpaine ei ole irbesartaanilla yksinään riittävästi hallinnassa, pienen hydroklooritiatsidiannoksen (12,5 mg) liittäminen irbesartaaniin kerran päivässä laskee verenpainetta edelleen 7–10/3–6 mmHg (systolinen/diastolinen) lumelääkkeeseen verrattuna.

Ikä tai sukupuoli eivät vaikuta Aprovelin tehoon. Kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä mustaihoisilla verenpainepotilailla saavutetaan irbesartaanimonoterapialla huomattavasti pienempi vaste. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen kanssa (esim. 12,5 mg päivässä), antihypertensiivinen vaste on mustaihoisilla potilailla lähes sama kuin valkoihoisilla potilailla. Irbesartaanilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta seerumin virtsahappoon tai virtsan virtsahapon eritykseen.

Pediatriset potilaat:

Verenpaineen laskua tutkittiin 318 hypertensiivisen tai riskiryhmään kuuluvan (diabetes, hypertensio sukuanamneesissa) 6–16-vuotiaan lapsen ja nuoren ryhmässä kolmen viikon jakson aikana, kun irbesartaanin titrattu tavoiteannos oli 0,5 mg/kg (pieni), 1,5 mg/kg (keskisuuri) ja 4,5 mg/kg (suuri). Kolmen viikon jakson päättyessä primaarinen tehoa mittaava muuttuja, istuen mitattu systolinen verenpaine (SeSBP), oli alentunut lähtöarvoon verrattuna keskimäärin 11,7 mmHg (pieni annos), 9,3 mmHg (keskisuuri annos), 13,2 mmHg (suuri annos). Näiden annosten välillä ei havaittu merkitsevää eroa. Istuen mitatun diastolisen verenpainearvon (SeDBP) muutoksen korjattu keskiarvo oli: 3,8 mmHg (pieni annos), 3,2 mmHg (keskisuuri annos), 5,6 mmHg (suuri annos). Myöhemmin potilaat satunnaistettiin uudelleen joko vaikuttavaa lääkeainetta tai lumevalmistetta saavaan ryhmään kahden viikon jakson ajaksi, ja tämän jakson aikana lumeryhmän potilaiden istuen mitattu systolinen verenpaine nousi 2,4 mmHg ja diastolinen verenpaine 2,0 mmHg, sen sijaan erisuuruisia irbesartaaniannoksia saaneiden potilaiden systolisen verenpainearvon muutos oli +0,1 mmHg ja diastolisen verenpainearvon muutos oli -0,3 mmHg (ks. kohta 4.2).

Hypertensio ja aikuistyyppin diabetes, johon liittyy munuaistauti

IDNT-tutkimus (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) osoittaa, että irbesartaani hidastaa munuaistaudin etenemistä potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria. IDNT oli kontrolloitu kaksoissokkometelmällä tehty sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus, jossa verrattiin Aprovel-valmistetta, amlodipiinia ja lumevalmistetta. Pitkäaikaisen (keskiarvo 2,6 vuotta) Aprovel-hoidon vaikutuksia munuaistaudin etenemiseen ja kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) tutkittiin 1715 hypertensiivisellä potilaalla, joilla oli aikuistyyppin diabetes, proteinuria ≥ 900 mg/vrk ja seerumin kreatiniini 1,0–3,0 mg/dl. Potilaille annettiin Aprovel-valmistetta 75 mg:sta ylläpitoannokseen 300 mg, amlodipiinia 2,5–10 mg tai lumevalmistetta sietokyvyn mukaan. Kaikissa hoitoryhmissä potilaat saivat yleensä 2–4 verenpainelääkettä (esim. diureetteja, beetasalpaajia, alfasalpaajia), jotta tavoiteverenpaine $\leq 135/85$ mmHg saavutettiin tai systolinen verenpaine laski 10 mmHg lähtöarvon ollessa > 160 mmHg. Tämän tavoiteverenpaineen saavutti 60 % lumeryhmän potilaista ja 76 % irbesartaaniryhmän ja 78 % amlodipiiniryhmän potilaista. Irbesartaani pienensi merkitsevästi suhteellista riskiä primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan (seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen, terminaalilivaiheinen munuaissairaus tai kokonaiskuolleisuus) osalta. Noin 33 %

irbesartaaniryhmän potilaista saavutti primaarisen yhdistetyn renaalisen päätemuuttujan, kun vastaava luku lumeryhmässä oli 39 % ja amlodipiiniryhmässä 41 % [suhteellinen riski pieneni 20 % lumeeseen verrattuna ($p = 0,024$) ja 23 % amlodipiiniin verrattuna ($p = 0,006$)]. Kun primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisiä komponentteja analysoitiin erikseen, ei havaittu vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen, mutta terminaalivaiheisen munuaissairauden vähenemisessä havaittiin positiivinen suuntaus ja seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen väheni merkitsevästi.

Hoitotehoa arvioitiin alaryhmissä sukupuolen, rodun, iän, diabeteksen keston, verenpaineen lähtöarvon, seerumin kreatiniiniarvon ja albumiinin erittymisnopeuden suhteen. Naispotilaiden ja mustaihoisten potilaiden alaryhmissä, joiden osuus koko tutkimuspopulaatiosta oli 32 % (naiset) ja 26 % (mustaihoiset), munuaisiin kohdistuva hyöty ei tullut selvästi esiin, joskaan luottamusvälit eivät sulje sitä pois. Sekundaarisessa päätemuuttujassa (kuolemaan johtaneet tai ei-fataalit kardiovaskulaariset tapahtumat) ei havaittu eroa kolmen tutkitun ryhmän välillä koko populaatiossa, mutta naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien lisääntymistä ja miespotilailla ei-fataalien sydäninfarktien vähenemistä irbesartaaniryhmässä lumeryhmään verrattuna. Irbesartaania saaneilla naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien ja aivohalvausten lisääntymistä verrattuna amlodipiiniryhmään, mutta sairaalahoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta väheni koko tutkimuspopulaatiossa. Kunnollista selitystä näille naispotilailla tehdyille havainnoille ei kuitenkaan ole löydetty.

IRMA 2 -tutkimus (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) osoittaa, että irbesartaani 300 mg hidastaa selvän proteinurian kehittymistä potilailla, joilla on mikroalbuminuria. IRMA 2 oli lumekontrolloitu kaksoissokkometelmällä tehty sairastuvuustutkimus, johon osallistuneilla 590 potilaalla oli aikuistyyppin diabetes, mikroalbuminuria (30–300 mg/vrk) ja normaali munuaistoiminta (seerumin kreatiniini $\leq 1,5$ mg/dl miehillä ja $< 1,1$ mg/dl naisilla). Tutkimuksessa tarkasteltiin pitkäaikaisen (2 vuotta) Aprovel-hoidon vaikutuksia tilan etenemiseen kliiniseksi (tai selväksi) proteinuriaksi (albumiinin erittymisnopeus virtsaan (UAER) > 300 mg/vrk ja vähintään 30 %:n nousu UAER-arvossa lähtötasoon verrattuna). Verenpaineen tavoitetasoksi asetettiin $\leq 135/85$ mmHg. Verenpaineen tavoitetasoon saavuttamiseksi hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä (ei kuitenkaan ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajia eikä dihydropyridiini-kalsiuminestäjiä). Sama verenpainetaso saavutettiin kaikissa hoitoryhmissä, mutta 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä päätemuuttuja (selvä proteinuria) todettiin pienemmällä osalla potilaista (5,2 %) kuin lumeryhmässä (14,9 %) tai 150 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä (9,7 %), mikä osoittaa, että suurempi annos pienensi suhteellista riskiä 70 % lumeeseen verrattuna ($p = 0,0004$). Tähän liittyvää glomerulusfiltraation (GFR) paranemista ei havaittu kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Eteneminen kliiniseksi proteinuriaksi hidastui havaittavasti jo kolmen kuukauden kuluttua ja hidastuminen jatkui koko 2 vuoden jakson ajan. Paluu normoalbuminuriaan (< 30 mg/vrk) oli yleisempää 300 mg:n Aprovel-annosta saaneessa ryhmässä (34 %) kuin lumeryhmässä (21%).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaaliin tai kardiovaskulaariin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) - tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annosteltu irbesartaani imeytyy hyvin: tutkimusten mukaan absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60–80 prosenttia. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta merkitsevästi irbesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Valmiste sitoutuu plasman proteiineihin noin 96 %:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Jakautumistilavuus on 53–93 litraa.

Biotransformaatio

¹⁴C-merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80–85 % kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6%). *In vitro*-tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymien, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymin CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10–600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg (kaksi kertaa suositusannos); tämän ilmiön mekanisme ei tunneta. Irbesartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa oraalisesta annostelusta. Kokonaispuhdistuma on 157–176 ml/min ja munuaispuhdistuma on 3–3,5 ml/min. Irbesartaanin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 11–15 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuus saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20%) kertyy rajoitetusti plasmaan toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisajassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC ja C_{max} -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäillä potilailla (≥ 65 v) kuin nuorilla (18–40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkitsevästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen.

Eliminaatio

Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse. ¹⁴C-merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20 % erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana.

Pediatriset potilaat

Irbesartaanin farmakokinetiikkaa arvioitiin 23 hypertensiivisen lapsen ryhmässä, kun irbesartaania (2 mg/kg) annettiin kerran tai useita kertoja vuorokaudessa enintään 150 mg:n vuorokausiannoksina neljän viikon ajan. Näistä 23 lapsesta 21:n tietoja voitiin verrata aikuispotilaiden farmakokineettisiin tietoihin (lapsista 12 oli yli 12-vuotiaita, yhdeksän oli 6–12-vuotiaita). Tulokset osoittivat, että C_{max} -, AUC- ja puhdistuma-arvot olivat vastaavat kuin aikuispotilailla, jotka saivat irbesartaania 150 mg:n vuorokausiannoksina. Vähäistä irbesartaanin kumuloitumista (18 %) plasmaan havaittiin kerran vuorokaudessa annettujen toistuvien annosten jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi munuaisten vajaatoiminta- tai hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Epänormaalista systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Non-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset (≥ 250 mg/kg/vrk rotilla ja ≥ 100 mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punaisia verisoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset (≥ 500 mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla ≥ 90 mg/kg/vrk, makakeilla ≥ 10 mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta vaikutuksesta. Annettaessa irbesartaania ihmisille terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofialla ei näytä olevan merkitystä.

Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

Edes sellaiset suun kautta annetut annokset, jotka aiheuttivat jonkinasteista parentaalista toksisuutta (50–650 mg/kg/vrk), myös kuolleisuutta suurimmalla annoksella, eivät vaikuttaneet naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn merkitsevästi. Merkitsevää vaikutusta keltarauhasen, implantoituneiden sikiöiden tai elävien sikiöiden lukumäärään ei todettu. Irbesartaani ei vaikuttanut jälkeläisten eloonjäämiseen, kehitykseen eikä lisääntymiseen. Radioaktiivisesti merkittyä irbesartaania todettiin eläintutkimuksissa rotan ja kaniinin sikiöissä. Irbesartaani erittyy imettävien rottien maitoon.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaneilla havaittiin keskenmenoja tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kanilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:
laktoosimonohydraatti

mikrokiteinen selluloosa
kroskarmelloosinatrium
hypromelloosi
piidioksidi
magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:
laktoosimonohydraatti
hypromelloosi
titaanidioksidi
makrogoli 3000
karnaubavaha.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pahvikotelo, jossa on 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksessa.
Pahvikotelo, jossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 56 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 84 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 98 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakattuina PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

EU/1/97/046/034
EU/1/97/046/037

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. elokuuta 1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27. elokuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston kotisivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aprovel 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg irbesartaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 51,00 mg laktoosimonohydraattia / kalvopäällysteinen tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai vaalea, kaksoiskupera ja soikea tabletti, jossa on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2872.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aprovel on tarkoitettu aikuisten essentiaalisen hypertension hoitoon.

Se on myös tarkoitettu munuaistaudin hoitoon tyypin 2 diabetesta sairastaville hypertensiivisille potilaille muun verenpainelääkityksen lisäksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelunormaalialoitus- ja ylläpitoannos on 150 mg kerran päivässä, joko aterian yhteydessä tai muulloin. Annettaessa Aprovel-valmistetta 150 mg kerran päivässä verenpaine pysyy 24 tunnin ajan tavallisesti paremmin hallinnassa kuin 75 mg:n annoksella. 75 mg:n aloitusannosta tulisi kuitenkin harkita, esimerkiksi hemodialyysipotilaille ja yli 75-vuotiaille vanhuksille.

Potilailla, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 150 mg:n Aprovel-annoksella kerran päivässä, voidaan annosta nostaa 300 mg:aan, tai lisätä hoitoon muita verenpainelääkkeitä (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Etenkin diureetin, kuten hydroklooritiatsidin, lisäämisellä Aprovel-hoitoon on havaittu olevan additiivinen vaikutus (ks. kohta 4.5).

Hypertensiivisille aikuistyyppin diabetesta sairastaville potilaille irbesartaanihoito aloitetaan annostuksella 150 mg kerran päivässä, ja annostus nostetaan vähitellen 300 mg:aan kerran päivässä, joka on suositeltu ylläpitoannostus munuaistaudin hoidossa.

Aprovel-valmisteen suotuisa munuaisvaikutus hypertensiivisten aikuistyyppin diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa perustuu tutkimuksiin, joissa irbesartaania annettiin tarvittaessa muun verenpainelääkityksen lisänä tavoiteverenpaineen saavuttamiseksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysipotilailla tulisi harkita pienempää aloitusannosta (75 mg) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Iäkkäät

Vaikka 75 mg:n annosta tulee harkita aloitettaessa hoito yli 75-vuotiaille potilaille, annosta ei yleensä tarvitse iäkkäillä muuttaa.

Pediatriset potilaat

Aprovel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Aprovel-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Intravaskulaarisen volyymin vaje: oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen Aprovel-hoidon aloittamista.

Renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilaalla, jolla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja jota hoidetaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu Aprovel-hoidon yhteydessä, angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhteydessä voidaan olettaa esiintyvän samanlaista vaikutusta.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa Aprovel-valmisteella munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium- ja kreatiniinitason säännöllistä seurantaa. Aprovelin käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla.

Hypertensiiviset aikuistyyppin diabetesta ja munuaistautia sairastavat potilaat: irbesartaanin vaikutukset munuais- ja kardiovaskulaarisiin tapahtumiin eivät olleet yhteneväiset kaikissa alaryhmissä pitkälle edennyttä munuaistautia sairastavien potilaiden tutkimuksesta tehdyssä analyysissä. Varsinkaan naisten ja ei-valkoihoisten potilaiden ryhmissä vaikutus ei ollut yhtä suotuisa (ks. kohta 5.1).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto: on olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö

lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Hyperkalemia: kuten muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä käytettäessä, hyperkalemiaa saattaa ilmaantua Aprovel-hoidon aikana, erityisesti jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, diabeettisen munuaistaudin aiheuttama selvä proteinuria ja/tai sydämen vajaatoiminta. Riskiryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumtasoa on syytä seurata tarkoin (ks. kohta 4.5).

Hypoglykemia: Aprovel saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa etenkin potilaille, joilla on diabetes. Jos potilas käyttää insuliinia tai diabeteslääkkeitä, on harkittava asianmukaista veren glukoosipitoisuuden seurantaa. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annosta on mahdollisesti muutettava tarvittaessa (ks. kohta 4.5).

Suoliston angioedeema: Suoliston angioedemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin antagonisteilla mukaan lukien Aprovel (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II -reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, Aprovel-valmisteen käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Litium: Aprovel-valmisteen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Aortta- ja mitraaliläppästennoosi, hypertrofisobstruktiivinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aortta- tai mitraaliläppästennoosia tai hypertrofisobstruktiivista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Aprovel-valmisteen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonous ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE:n estäjähoitoon tai angiotensiini II -reseptorin salpaajahoitoon liittynyt akuuttia hypotoniaa, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.5). Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Samoin kuin ACE:n estäjät todennäköisesti myös irbesartaani ja muut angiotensiinin estäjät tehoavat huomattavasti mustaihoisten potilaiden kuin muiden potilaiden verenpaineeseen, mikä saattaa johtua siitä, että tilat, joihin liittyy pieni reniinipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihoisten verenpainepotilaiden keskuudessa (ks. kohta 5.1).

Raskaus: Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä

pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Pediatriset potilaat: irbesartaania on tutkittu pediatriassa populaatioissa 6–16-vuotiaiden ikäryhmässä, mutta tämänhetkiset tiedot eivät riitä tukemaan käytön laajentamista lapsipotilaisiin, ennen kuin lisää tutkimustietoa saadaan (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

Apuaineet:

Aprovel 150 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Aprovel 150 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diureetit ja muut verenpainelääkkeet: muut verenpainelääkkeet saattavat lisätä irbesartaanin hypotensiivisiä vaikutuksia. Kuitenkin Aprovel-hoitoa on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, kuten beetasalpaajien, pitkävaikutteisten kalsiuminestäjien ja tiatsididiureettien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja hypotensioriskiä Aprovel-hoidon alussa (ks. kohta 4.4).

Aliskireenivalmisteet tai ACE:n estäjät: Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaliumlisä ja kaliumia säästävät diureetit: muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolan korvikkeen tai muiden lääkkeiden, jotka saattavat nostaa seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini), samanaikainen käyttö voi nostaa seerumin kaliumpitoisuutta, eikä se siten ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi havaittu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Näin ollen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2 salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä.

Kuten ACE:n estäjien kohdalla, angiotensiini II -reseptorin salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, ja seerumin kaliumpitoisuuden nousu, erityisesti potilailla joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteen saannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seurantaa tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määrääjain hoidon aikana.

Repaglinidi: irbesartaani voi estää OATP1B1:n toimintaa. Eräissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin, että irbesartaani suurensi repaglinidin (OATP1B1:n substraatti) $C_{\max}$ -arvoa 1,8-kertaisesti ja AUC-arvoa 1,3-kertaisesti, kun se annettiin 1 tunti ennen repaglinidia. Toisessa tutkimuksessa ei

ilmoitettu oleellista farmakokineettistä yhteisvaikutusta, kun näitä kahta lääkettä annettiin samanaikaisesti. Diabeteslääkityksen kuten repaglinidin annosta on siis mahdollisesti muutettava (ks. kohta 4.4).

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokineetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9-entsyymien vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti CYP2C9-isoentsyymien kautta metaboloituvan varfariinin kanssa. CYP2C9-entsyymien indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiinin, vaikutusta irbesartaanin farmakokineetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokineetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääke.

Altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys:

Koska Aprovel-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei Aprovel-valmisteen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoista lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

Ei tiedetä, erittyvätkö irbesartaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet irbesartaanin tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys:

Irbesartaani vaikutti hoidettujen rottien ja niiden jälkeläisten hedelmällisyyteen vasta annoksilla, jotka aiheuttivat parentaalisen toksisuuden ensimmäiset merkit (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella irbesartaani ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoilla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että hoidon aikana voi esiintyä huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Hypertensiopotilaiden lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ei haittavaikutusten esiintyvyydessä kaiken kaikkiaan ollut eroa irbesartaaniryhmän (56,2 %) ja lumelääkeryhmän (56,5 %) välillä. Kliinisten haittavaikutusten tai laboratorioarvojen takia hoitonsa keskeyttäneitä potilaita oli vähemmän irbesartaania saaneessa ryhmässä (3,3 %) kuin lumelääkeryhmässä (4,5 %). Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut riippuvainen annoksesta (suositellulla annosalueella), sukupuolesta, iästä, rodusta tai hoidon kestosta.

Diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaistoiminta, 0,5 prosentilla esiintyi ortostaattista huimausta ja ortostaattista hypotensiota (melko harvinaisia), mutta kuitenkin enemmän kuin lumeryhmässä.

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia raportoitiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa irbesartaania annettiin 1965 verenpainepotilaalle. Tähdellä (*) on merkitty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin lisäksi > 2 prosentilla diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria, ja joita raportoitiin enemmän kuin lumeryhmässä.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset (> 1/10), yleiset (> 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (> 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Irbesartaanin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset on saatu spontaaneista haittavaikutusilmoituksista.

Veri ja imukudos

Tuntematon: anemia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä:

Tuntematon: Yliherkkyyssreaktiot, kuten angioedeema, ihottuma, nokkosihottuma, anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Tuntematon: hyperkalemia, hypoglykemia

Hermosto:

Yleiset: heitehuimaus, asentohuimaus*
Tuntematon: kiertohuimaus, päänsärky

Kuulo ja tasapainoelin:

Tuntematon: tinnitus

Sydän:

Melko harvinaiset: takykardia

Verisuonisto:

Yleiset: ortostaattinen hypotensio*

Melko harvinaiset: punoitus (erityisesti kasvojen ja kaulan alueen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinaiset: yskä

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: pahoinvointi/oksentelu

Melko harvinaiset: ripuli, dyspepsia/närästys

Harvinaiset: suoliston angioedeema

Tuntematon: makuaistin häiriöt

Maksa ja sappi:

Melko harvinaiset: keltaisuus

Tuntematon: maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

Iho ja ihonalainen kudokset:

Tuntematon: leukosytoklastinen vaskuliitti

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: tuki- ja liikuntaelimestön kipu*

Tuntematon: nivelsärky, lihassärky (joissakin tapauksissa tähän on liittynyt kohonnut plasman kreatiinikinaasi), lihaskouristukset

Munuaiset ja virtsatiet:

Tuntematon: munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten toiminnan pettäminen riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: sukupuolitoimintojen häiriöt

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: uupumus

Melko harvinaiset: rintakipu

Tutkimukset:

Hyvin yleiset: Hyperkalemiaa* esiintyi useammin irbesartaania kuin lumevalmistetta saaneilla diabetespotilailla. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaisten toiminta, hyperkalemian ($\geq 5,5$ mekv/l) esiintymistiheys oli 29,4 % 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä ja 22 % lumeryhmässä. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria, hyperkalemian ($\geq 5,5$ mekv/l) esiintymistiheys oli 46,3 % irbesartaaniryhmässä ja 26,3 % lumeryhmässä.

Yleiset: Irbesartaanihoitoa saaneilla potilailla todettiin yleisesti (1,7 %) merkitsevää plasman kreatiinikinaasiarvon nousua. Näihin muutoksiin ei liittynyt tunnistettavia kliinisiä lihas- tai luusto-oireita yhdessäkään tapauksessa. Irbesartaania saaneista pitkälle edennyttä diabeettista munuaistautia sairastavista verenpainepotilaista 1,7 prosentilla on todettu hemoglobiiniarvon lasku*, joka ei ollut kliinisesti merkittävä.

Pediatriset potilaat:

Satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 318 hypertensiivistä 6–16-vuotiaasta lasta ja nuorta, kolmen viikon kaksoissokkovaiheessa tuli esiin seuraavia haittavaikutuksia: päänsärky (7,9 %), hypotensio (2,2 %), huimaus (1,9 %), yskä (0,9 %). Tämän tutkimuksen 26 viikkoa kestäneessä avoimessa vaiheessa yleisimmät laboratorioarvojen muutokset olivat kreatiniiniarvon nousu (6,5 %) ja kreatiinikinaasiarvon nousu 2 prosentilla hoitoa saaneista lapsista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemukset aikuisilla, jotka saivat enintään 900 mg:n vuorokausiannoksia 8 viikon ajan, eivät viitanneet valmisteen toksisuuteen. Yliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona ja takykardiana; yliannostuksen aiheuttamaa bradykardiaa saattaa myös esiintyä. Aprovel-yliannostusta varten ei ole saatavilla erityisiä hoito-ohjeita. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhdeltu. Yliannostusta voidaan hoitaa aktiivihieillä. Irbesartaani ei poistu hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ATC-koodi: C09C A04.

Vaikutusmekanismi: irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini II-reseptorin (tyyppi AT₁) salpaaja. Se todennäköisesti estää angiotensiini II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini II (AT₁) -reseptoreiden selektiivinen salpaus nostaa plasman reniinitasoja ja angiotensiini II -tasoja sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla. Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), entsyymiä, joka saa aikaan angiotensiini II:n muodostusta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse vaikuttaakseen metabolista aktivaatiota.

Kliininen teho:

Hypertensio

Irbesartaani alentaa verenpainetta vaikuttamatta juuri lainkaan sydämen syketiheyteen. Verenpaine alenee annosriippuvaisesti kerran päivässä annosteltuna ja näyttää tasoittuvan yli 300 mg:n annoksilla. 150–300 mg:n annokset kerran päivässä annettuna laskevat makuulla tai istuen mitattua verenpainetta (esim. 24 tuntia annostuksen jälkeen) keskimäärin 8–13/5–8 mmHg (systolinen/diastolinen) enemmän kuin lumelääke.

Valmisteen verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 3–6 tunnissa annostelusta ja verenpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia. 24 tunnin kuluttua verenpaineen lasku oli suositelluilla annoksilla 60–70 % vastaavasta 3–6 tunnin kohdalla saavutetusta diastolisesta ja systolisesta enimmäisvasteesta. 150 mg:n annos kerran päivässä annettuna sai aikaan samanlaisen 24 tunnin vasteen kuin sama kokonaisannos kaksi kertaa päivässä annettuna.

Aprovelin verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa 1–2 viikon kuluttua ja maksimivaikutus 4–6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Verenpainetta alentavat vaikutukset säilyvät pitkäaikaishoidossa. Hoidon lopettamisen jälkeen verenpaine palautuu asteittain lähtötasoon. Rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu. Irbesartaanin ja tiatsidityyppisten diureettien verenpainetta alentavat vaikutukset ovat additiivisia.

Potilailla, joilla verenpaine ei ole irbesartaanilla yksinään riittävästi hallinnassa, pienen hydroklooritiatsidiannoksen (12,5 mg) liittäminen irbesartaaniin kerran päivässä laskee verenpainetta edelleen 7–10/3–6 mmHg (systolinen/diastolinen) lumelääkkeeseen verrattuna.

Ikä tai sukupuoli eivät vaikuta Aprovelin tehoon. Kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä mustaihoisilla verenpainepotilailla saavutetaan irbesartaanimonoterapialla huomattavasti pienempi vaste. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen kanssa (esim. 12,5 mg päivässä), antihypertensiivinen vaste on mustaihoisilla potilailla lähes sama kuin valkoihoisilla potilailla. Irbesartaanilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta seerumin virtsahappoon tai virtsan virtsahapon eritykseen.

Pediatriset potilaat:

Verenpaineen laskua tutkittiin 318 hypertensiivisen tai riskiryhmään kuuluvan (diabetes, hypertensio sukuanamneesissa) 6–16-vuotiaan lapsen ja nuoren ryhmässä kolmen viikon jakson aikana, kun irbesartaanin titrattu tavoiteannos oli 0,5 mg/kg (pieni), 1,5 mg/kg (keskisuuri) ja 4,5 mg/kg (suuri). Kolmen viikon jakson päättyessä primaarinen tehoa mittaava muuttuja, istuen mitattu systolinen verenpaine (SeSBP), oli alentunut lähtöarvoon verrattuna keskimäärin 11,7 mmHg (pieni annos), 9,3 mmHg (keskisuuri annos), 13,2 mmHg (suuri annos). Näiden annosten välillä ei havaittu merkitsevää eroa. Istuen mitatun diastolisen verenpainearvon (SeDBP) muutoksen korjattu keskiarvo oli: 3,8 mmHg (pieni annos), 3,2 mmHg (keskisuuri annos), 5,6 mmHg (suuri annos). Myöhemmin potilaat satunnaistettiin uudelleen joko vaikuttavaa lääkeainetta tai lumevalmistetta saavaan ryhmään kahden viikon jakson ajaksi, ja tämän jakson aikana lumeryhmän potilaiden istuen mitattu systolinen verenpaine nousi 2,4 mmHg ja diastolinen verenpaine 2,0 mmHg, sen sijaan erisuuruisia irbesartaaniannoksia saaneiden potilaiden systolisen verenpainearvon muutos oli +0,1 mmHg ja diastolisen verenpainearvon muutos oli -0,3 mmHg (ks. kohta 4.2).

Hypertensio ja aikuistyyppin diabetes, johon liittyy munuaistauti

IDNT-tutkimus (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) osoittaa, että irbesartaani hidastaa munuaistaudin etenemistä potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria. IDNT oli kontrolloitu kaksoissokkometelmällä tehty sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus, jossa verrattiin Aprovel-valmistetta, amlodipiinia ja lumevalmistetta. Pitkäaikaisen (keskiarvo 2,6 vuotta) Aprovel-hoidon vaikutuksia munuaistaudin etenemiseen ja kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) tutkittiin 1715 hypertensiivisellä potilaalla, joilla oli aikuistyyppin diabetes, proteinuria ≥ 900 mg/vrk ja seerumin kreatiniini 1,0–3,0 mg/dl. Potilaille annettiin Aprovel -valmistetta 75 mg:sta ylläpitoannokseen 300 mg, amlodipiinia 2,5–10 mg tai lumevalmistetta sietokyvyn mukaan. Kaikissa hoitoryhmissä potilaat saivat yleensä 2–4 verenpainelääkettä (esim. diureetteja, beetasalpaajia, alfasalpaajia), jotta tavoiteverenpaine $\leq 135/85$ mmHg saavutettiin tai systolinen verenpaine laski 10 mmHg lähtöarvon ollessa > 160 mmHg. Tämän tavoiteverenpaineen saavutti 60 % lumeryhmän potilaista ja 76 % irbesartaaniryhmän ja 78 % amlodipiiniryhmän potilaista. Irbesartaani pienensi merkitsevästi suhteellista riskiä primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan (seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen, terminaalivaiheinen munuaissairaus tai kokonaiskuolleisuus) osalta. Noin 33 %

irbesartaaniryhmän potilaista saavutti primaarisen yhdistetyn renaalisen päätemuuttujan, kun vastaava luku lumeryhmässä oli 39 % ja amlodipiiniryhmässä 41 % [suhteellinen riski pieneni 20 % lumeeseen verrattuna ($p = 0,024$) ja 23 % amlodipiiniin verrattuna ($p = 0,006$)]. Kun primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisiä komponentteja analysoitiin erikseen, ei havaittu vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen, mutta terminaalivaiheisen munuaissairauden vähenemisessä havaittiin positiivinen suuntaus ja seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen väheni merkitsevästi.

Hoitotehoa arvioitiin alaryhmissä sukupuolen, rodun, iän, diabeteksen keston, verenpaineen lähtöarvon, seerumin kreatiniiniarvon ja albumiinin erittymisnopeuden suhteen. Naispotilaiden ja mustaihoisten potilaiden alaryhmissä, joiden osuus koko tutkimuspopulaatiosta oli 32 % (naiset) ja 26 % (mustaihoiset), munuaisiin kohdistuva hyöty ei tullut selvästi esiin, joskaan luottamusvälit eivät sulje sitä pois. Sekundaarisessa päätemuuttujassa (kuolemaan johtaneet tai ei-fataalit kardiovaskulaariset tapahtumat) ei havaittu eroa kolmen tutkitun ryhmän välillä koko populaatiossa, mutta naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien lisääntymistä ja miespotilailla ei-fataalien sydäninfarktien vähenemistä irbesartaaniryhmässä lumeryhmään verrattuna. Irbesartaania saaneilla naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien ja aivohalvausten lisääntymistä verrattuna amlodipiiniryhmään, mutta sairaalahoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta väheni koko tutkimuspopulaatiossa. Kunnollista selitystä näille naispotilailla tehdyille havainnoille ei kuitenkaan ole löydetty.

IRMA 2 -tutkimus (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) osoittaa, että irbesartaani 300 mg hidastaa selvän proteinurian kehittymistä potilailla, joilla on mikroalbuminuria. IRMA 2 oli lumekontrolloitu kaksoissokkometelmällä tehty sairastuvuustutkimus, johon osallistuneilla 590 potilaalla oli aikuistyyppin diabetes, mikroalbuminuria (30–300 mg/vrk) ja normaali munuaistoiminta (seerumin kreatiniini $\leq 1,5$ mg/dl miehillä ja $< 1,1$ mg/dl naisilla). Tutkimuksessa tarkasteltiin pitkäaikaisen (2 vuotta) Aprovel-hoidon vaikutuksia tilan etenemiseen kliiniseksi (tai selväksi) proteinuriaksi (albumiinin erittymisnopeus virtsaan (UAER) > 300 mg/vrk ja vähintään 30 %:n nousu UAER-arvossa lähtötasoon verrattuna). Verenpaineen tavoitetasoksi asetettiin $\leq 135/85$ mmHg. Verenpaineen tavoitetasoon saavuttamiseksi hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä (ei kuitenkaan ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorien salpaajia eikä dihydropyridiini-kalsiuminestäjiä). Sama verenpainetaso saavutettiin kaikissa hoitoryhmissä, mutta 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä päätemuuttuja (selvä proteinuria) todettiin pienemmällä osalla potilaista (5,2 %) kuin lumeryhmässä (14,9 %) tai 150 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä (9,7 %), mikä osoittaa, että suurempi annos pienensi suhteellista riskiä 70 % lumeeseen verrattuna ($p = 0,0004$). Tähän liittyvää glomerulusfiltraation (GFR) paranemista ei havaittu kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Eteneminen kliiniseksi proteinuriaksi hidastui havaittavasti jo kolmen kuukauden kuluttua ja hidastuminen jatkui koko 2 vuoden jakson ajan. Paluu normoalbuminuriaan (< 30 mg/vrk) oli yleisempää 300 mg:n Aprovel-annosta saaneessa ryhmässä (34 %) kuin lumeryhmässä (21 %).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaaliin tai kardiovaskulaariin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) - tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annosteltu irbesartaani imeytyy hyvin: tutkimusten mukaan absoluuttinen biologinen hyötöosuus on noin 60–80 prosenttia. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta merkitsevästi irbesartaanin biologiseen hyötösuuteen.

Jakautuminen

Valmiste sitoutuu plasman proteiineihin noin 96 %:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Jakautumistilavuus on 53–93 litraa.

Biotransformaatio

¹⁴C-merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80–85 % kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6 %). *In vitro*-tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymien, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymin CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10–600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg (kaksi kertaa suositusannos); tämän ilmiön mekanismia ei tunneta. Irbesartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa oraalisesta annostelusta. Kokonaispuhdistuma on 157–176 ml/min ja munuaispuhdistuma on 3–3,5 ml/min. Irbesartaanin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 11–15 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuus saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20 %) kertyy rajoitetusti plasmaan toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisajassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC ja C_{max} -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäillä potilailla (≥ 65 v) kuin nuorilla (18–40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkitsevästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen.

Eliminaatio

Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse. ¹⁴C-merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20 % erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana.

Pediatriset potilaat

Irbesartaanin farmakokinetiikkaa arvioitiin 23 hypertensiivisen lapsen ryhmässä, kun irbesartaania (2 mg/kg) annettiin kerran tai useita kertoja vuorokaudessa enintään 150 mg:n vuorokausiannoksina neljän viikon ajan. Näistä 23 lapsesta 21:n tietoja voitiin verrata aikuispotilaiden farmakokineettisiin tietoihin (lapsista 12 oli yli 12-vuotiaita, yhdeksän oli 6–12-vuotiaita). Tulokset osoittivat, että C_{max} -, AUC- ja puhdistuma-arvot olivat vastaavat kuin aikuispotilailla, jotka saivat irbesartaania 150 mg:n vuorokausiannoksina. Vähäistä irbesartaanin kumuloitumista (18 %) plasmaan havaittiin kerran vuorokaudessa annettujen toistuvien annosten jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi munuaisten vajaatoiminta- tai hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Epänormaalista systeemisestä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Non-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset (≥ 250 mg/kg/vrk rotilla ja ≥ 100 mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punaisia verisoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset (≥ 500 mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaglomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla ≥ 90 mg/kg/vrk, makakeilla ≥ 10 mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta vaikutuksesta. Annettaessa irbesartaania ihmisille terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofialla ei näytä olevan merkitystä.

Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

Edes sellaiset suun kautta annetut annokset, jotka aiheuttivat jonkinasteista parentaalista toksisuutta (50–650 mg/kg/vrk), myös kuolleisuutta suurimmalla annoksella, eivät vaikuttaneet naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn merkitsevästi. Merkitsevää vaikutusta keltarauhasen, implantoituneiden sikiöiden tai elävien sikiöiden lukumäärään ei todettu. Irbesartaani ei vaikuttanut jälkeläisten eloonjäämiseen, kehitykseen eikä lisääntymiseen. Radioaktiivisesti merkittyä irbesartaania todettiin eläintutkimuksissa rotan ja kaniinin sikiöissä. Irbesartaani erittyy imettävien rottien maitoon.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaneilla havaittiin keskenmenoita tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kanilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:
laktoosimonohydraatti

mikrokiteinen selluloosa
kroskarmelloosinatrium
hypromelloosi
piidioksidi
magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:
laktoosimonohydraatti
hypromelloosi
titaanidioksidi
makrogoli 3000
karnaubavaha.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pahvikotelo, jossa on 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksessa.
Pahvikotelo, jossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 56 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 84 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 98 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakattuina PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

EU/1/97/046/035
EU/1/97/046/038

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. elokuuta 1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27. elokuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston kotisivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aprovel 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 102,00 mg laktoosimonohydraattia / kalvopäällysteinen tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai vaalea, kaksoiskupera ja soikea tabletti, jossa on toisella puolella sydän ja toisella puolella numero 2873.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aprovel on tarkoitettu aikuisten essentiaalisen hypertension hoitoon.

Se on myös tarkoitettu munuaistaudin hoitoon tyypin 2 diabetesta sairastaville hypertensiivisille potilaille muun verenpainelääkityksen lisäksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelunormaalialoitus- ja ylläpitoannos on 150 mg kerran päivässä, joko aterian yhteydessä tai muulloin. Annettaessa Aprovel-valmistetta 150 mg kerran päivässä verenpaine pysyy 24 tunnin ajan tavallisesti paremmin hallinnassa kuin 75 mg:n annoksella. 75 mg:n aloitusannosta tulisi kuitenkin harkita, esimerkiksi hemodialyysipotilaille ja yli 75-vuotiaille vanhuksille.

Potilailla, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa 150 mg:n Aprovel-annoksella kerran päivässä, voidaan annosta nostaa 300 mg:aan, tai lisätä hoitoon muita verenpainelääkkeitä (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Etenkin diureetin, kuten hydroklooritiatsidin, lisäämisellä Aprovel-hoitoon on havaittu olevan additiivinen vaikutus (ks. kohta 4.5).

Hypertensiivisille aikuistyyppin diabetesta sairastaville potilaille irbesartaanihoito aloitetaan annostuksella 150 mg kerran päivässä, ja annostus nostetaan vähitellen 300 mg:aan kerran päivässä, joka on suositeltu ylläpitoannostus munuaistaudin hoidossa. Aprovel-valmisteen suotuisa munuaisvaikutus hypertensiivisten aikuistyyppin diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa perustuu tutkimuksiin, joissa irbesartaania annettiin tarvittaessa muun verenpainelääkityksen lisänä tavoiteverenpaineen saavuttamiseksi (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Eriyisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysipotilailla tulisi harkita pienempää aloitusannosta (75 mg) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kliinistä kokemusta.

Iäkkäät

Vaikka 75 mg:n annosta tulee harkita aloitettaessa hoito yli 75-vuotiaille potilaille, annosta ei yleensä tarvitse iäkkäillä muuttaa.

Pediatriset potilaat

Aprovel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Aprovel-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Intravaskulaarisen volyymin vaje: oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun aiheuttama neste- ja/tai natriumvaje. Tällaiset tilat tulee hoitaa ennen Aprovel-hoidon aloittamista.

Renovaskulaarinen hypertensio: vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on lisääntynyt potilaalla, jolla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma ja jota hoidetaan reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä. Vaikka tällaista ei ole dokumentoitu Aprovel-hoidon yhteydessä, angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhteydessä voidaan olettaa esiintyvän samanlaista vaikutusta.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto: hoidettaessa Aprovel-valmisteella munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita suositellaan seerumin kalium- ja kreatiniinitason säännöllistä seurantaa. Aprovelin käytöstä ei ole kokemuksia hiljattain munuaissiirännäisen saaneilla potilailla.

Hypertensiiviset aikuistyyppin diabetesta ja munuaistautia sairastavat potilaat: irbesartaanin vaikutukset munuais- ja kardiovaskulaarisiin tapahtumiin eivät olleet yhteneväiset kaikissa alaryhmissä pitkälle edennyttä munuaistautia sairastavien potilaiden tutkimuksesta tehdyssä analyysissä. Varsinkaan naisten ja ei-valkoihoisten potilaiden ryhmissä vaikutus ei ollut yhtä suotuisa (ks. kohta 5.1).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto: on olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien,

angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Hyperkalemia: kuten muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä käytettäessä, hyperkalemiaa saattaa ilmaantua Aprovel-hoidon aikana, erityisesti jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, diabeettisen munuaistaudin aiheuttama selvä proteinuria ja/tai sydämen vajaatoiminta. Riskiryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumtasoa on syytä seurata tarkoin (ks. kohta 4.5).

Hypoglykemia: Aprovel saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa etenkin potilaille, joilla on diabetes. Jos potilas käyttää insuliinia tai diabeteslääkkeitä, on harkittava asianmukaista veren glukoosipitoisuuden seurantaa. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annosta on mahdollisesti muutettava tarvittaessa (ks. kohta 4.5).

Suoliston angioedeema: Suoliston angioedemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II-reseptorin antagonisteilla mukaan lukien Aprovel (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II-reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, Aprovel-valmisteen käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Litium: Aprovel-valmisteen samanaikaista käyttöä litiumin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Aorta- ja mitraaliläppästennoosi, hypertrofisobstruktiivinen kardiomyopatia: kuten vasodilataattoreiden käytön yhteydessä yleensäkin, aorta- tai mitraaliläppästennoosia tai hypertrofisobstruktiivista kardiomyopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Primaarinen aldosteronismi: primaarisessa aldosteronismissa ei yleensä saavuteta hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Aprovel-valmisteen käyttöä ei suositella tässä tapauksessa.

Yleiset: potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaistauti, mukaan lukien munuaisvaltimon ahtauma), on tähän järjestelmään vaikuttavaan ACE:n estäjähoitoon tai angiotensiini II -reseptorin salpaajahoitoon liittynyt akuuttia hypotoniaa, atotemiaa, oliguriaa tai harvemmin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.5). Kuten yleensäkin verenpainelääkkeitä käytettäessä, voimakas verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai muu iskeeminen sydän- tai verisuonitauti.

Samoin kuin ACE:n estäjät todennäköisesti myös irbesartaani ja muut angiotensiinin estäjät tehoavat huomattavasti mustaihoisten potilaiden kuin muiden potilaiden verenpaineeseen, mikä saattaa johtua siitä, että tilat, joihin liittyy pieni reniinipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihoisten verenpainepotilaiden keskuudessa (ks. kohta 5.1).

Raskaus: angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Pediatriset potilaat: irbesartaania on tutkittu pediatriassa populaatioissa 6–16-vuotiaiden ikäryhmässä, mutta tämänhetkiset tiedot eivät riitä tukemaan käytön laajentamista lapsipotilaisiin, ennen kuin lisää tutkimustietoa saadaan (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

Apuaineet:

Aprovel 300 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Aprovel 300 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diureetit ja muut verenpainelääkkeet: muut verenpainelääkkeet saattavat lisätä irbesartaanin hypotensiivisiä vaikutuksia. Kuitenkin Aprovel-hoitoa on annettu turvallisesti muiden verenpainelääkkeiden, kuten beetasalpaajien, pitkävaikutteisten kalsiuminestäjien ja tiatsididiureettien, kanssa. Aiempi suuriannoksinen diureettihoido voi aiheuttaa volyymivajetta ja hypotensioriskiä Aprovel-hoidon alussa (ks. kohta 4.4).

Aliskireenivalmisteet tai ACE:n estäjät: Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kaliumlisä ja kaliumia säästävät diureetit: muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saatujen kokemusten perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävän suolan korvikkeen tai muiden lääkkeiden, jotka saattavat nostaa seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini), samanaikainen käyttö voi nostaa seerumin kaliumpitoisuutta, eikä se siten ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Litium: litiumin ja angiotensiinikonvertaasin estäjien samanaikaisen käytön on kuvattu aiheuttaneen korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tällaista vaikutusta on toistaiseksi havaittu erittäin harvoin irbesartaanin käytön yhteydessä. Näin ollen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. 4.4). Mikäli samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista seurantaa.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet: kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset syklo-oksigenaasi-2 salpaajat, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vuorokausi) ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattaa niiden verenpainetta alentava teho heikentyä.

Kuten ACE:n estäjien kohdalla, angiotensiini II -reseptorin salpaajien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, ja seerumin kaliumpitoisuuden nousu, erityisesti potilailla joilla jo hoidon alussa on heikentynyt munuaisfunktio. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee määrätä varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden riittävästä nesteen saannista tulee huolehtia ja munuaisten toiminnan seurantaa tulee harkita hoitoa aloitettaessa sekä määräajoin hoidon aikana.

Repaglinidi: irbesartaani voi estää OATP1B1:n toimintaa. Eräissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin, että irbesartaani suurensi repaglinidin (OATP1B1:n substraatti) C_{max} -arvoa 1,8-kertaisesti ja AUC-arvoa 1,3-kertaisesti, kun se annettiin 1 tunti ennen repaglinidia. Toisessa tutkimuksessa ei ilmoitettu oleellista farmakokineettistä yhteisvaikutusta, kun näitä kahta lääkettä annettiin samanaikaisesti. Diabeteslääkityksen kuten repaglinidin annosta on siis mahdollisesti muutettava (ks. kohta 4.4).

Lisätietoja irbesartaanin interaktioista: hydroklooritiatsidi ei vaikuttanut irbesartaanin farmakokinetiikkaan kliinisissä tutkimuksissa. Irbesartaani metaboloituu pääasiassa CYP2C9-entsyymin vaikutuksesta ja jossain määrin glukuronisaation vaikutuksesta. Merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia interaktioita ei havaittu annettaessa irbesartaania samanaikaisesti CYP2C9-isoentsyymin kautta metaboloituvan varfariinin kanssa. CYP2C9-entsyymiä indusoivien lääkkeiden, kuten rifampisiinin, vaikutusta irbesartaanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida poissulkea. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajaa käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänen tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on tunnetusti haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtävän munuaisten ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulee seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys:

Koska Aprovel-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, ei Aprovel-valmisteen käyttöä suositella, vaan suositellaan vaihtoehtoista lääkitystä, jonka turvallisuusprofiili imetyksen aikana on paremmin todettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä lasta tai keskosta.

Ei tiedetä, erittyvätkö irbesartaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet irbesartaanin tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys:

Irbesartaani vaikutti hoidettujen rottien ja niiden jälkeläisten hedelmällisyyteen vasta annoksilla, jotka aiheuttivat parentaalisen toksisuuden ensimmäiset merkit (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella irbesartaani ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Ajoneuvoilla ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että hoidon aikana voi esiintyä huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Hypertensiopotilaiden lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ei haittavaikutusten esiintyvyydessä kaiken kaikkiaan ollut eroa irbesartaaniryhmän (56,2 %) ja lumelääkeryhmän (56,5 %) välillä. Kliinisten haittavaikutusten tai laboratorioarvojen takia hoitonsa keskeyttäneitä potilaita oli vähemmän irbesartaania saaneessa ryhmässä (3,3 %) kuin lumelääkeryhmässä (4,5 %). Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut riippuvainen annoksesta (suositellulla annosalueella), sukupuolesta, iästä, rodusta tai hoidon kestosta.

Diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaistoiminta, 0,5 prosentilla esiintyi ortostaattista huimausta ja ortostaattista hypotensiota (melko harvinaisia), mutta kuitenkin enemmän kuin lumeryhmässä.

Seuraavassa taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia raportoitiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa irbesartaania annettiin 1965 verenpainepotilaalle. Tähdellä (*) on merkitty ne haittavaikutukset, joita raportoitiin lisäksi > 2 prosentilla diabetesta sairastaneista verenpainepotilaista, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria, ja joita raportoitiin enemmän kuin lumeryhmässä.

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset (> 1/10), yleiset (> 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (> 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinaiset (< 1/10 000). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Irbesartaanin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia. Nämä haittavaikutukset on saatu spontaaneista haittavaikutusilmoituksista.

Veri ja imukudos

Tuntematon: anemia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä:

Tuntematon: Yliherkkyyssreaktiot, kuten angioedeema, ihottuma, nokkosihottuma, anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Tuntematon: hyperkalemia, hypoglykemia

Hermosto:

Yleiset: heitehuimaus, asentohuimaus*
Tuntematon: kiertohuimaus, päänsärky

Kuulo ja tasapainoelin:

Tuntematon: tinnitus

Sydän:

Melko harvinaiset: takykardia

Verisuonisto:

Yleiset: ortostaattinen hypotensio*
Melko harvinaiset: punoitus (erityisesti kasvojen ja kaulan alueen)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinaiset: yskä

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: pahoinvointi/oksentelu
Melko harvinaiset: ripuli, dyspepsia/närästys
Harvinaiset: suoliston angioedeema
Tuntematon: makuaistin häiriöt

Maksa ja sappi:

Melko harvinaiset: keltaisuus
Tuntematon: maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

Iho ja ihonalainen kudokset:

Tuntematon: leukosytoklastinen vaskuliitti

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: tuki- ja liikuntaelimestön kipu*
Tuntematon: nivelsärky, lihassärky (joissakin tapauksissa tähän on liittynyt kohonnut plasman kreatiinikinaasi), lihaskouristukset

Munuaiset ja virtsatie:

Tuntematon: munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten toiminnan pettäminen riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: sukupuolitoimintojen häiriöt

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: uupumus
Melko harvinaiset: rintakipu

Tutkimukset:

Hyvin yleiset: Hyperkalemiaa* esiintyi useammin irbesartaania kuin lumevalmistetta saaneilla diabetespotilailla. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli mikroalbuminuria ja normaali munuaisten toiminta, hyperkalemian ($\geq 5,5$ mekv/l) esiintymistiheys oli 29,4 % 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä ja 22 % lumeryhmässä. Diabetesta sairastaneilla verenpainepotilailla, joilla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria, hyperkalemian ($\geq 5,5$ mekv/l) esiintymistiheys oli 46,3 % irbesartaaniryhmässä ja 26,3 % lumeryhmässä.

Yleiset: Irbesartaanihoitoa saaneilla potilailla todettiin yleisesti (1,7 %) merkitsevää plasman kreatiinikinaasiarvon nousua. Näihin muutoksiin ei liittynyt tunnistettavia kliinisiä lihas- tai luusto-oireita yhdessäkään tapauksessa. Irbesartaania saaneista pitkälle edennyt diabeettista munuaistautia sairastavista verenpainepotilaista 1,7 prosentilla on todettu hemoglobiiniarvon lasku*, joka ei ollut kliinisesti merkittävä.

Pediatriset potilaat:

Satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 318 hypertensiivistä 6–16-vuotiaasta lasta ja nuorta, kolmen viikon kaksoissokkovaiheessa tuli esiin seuraavia haittavaikutuksia: päänsärky (7,9 %), hypotensio (2,2 %), huimaus (1,9 %), yskä (0,9 %). Tämän tutkimuksen 26 viikkoa kestäneessä avoimessa vaiheessa yleisimmät laboratorioarvojen muutokset olivat kreatiniiniarvon nousu (6,5 %) ja kreatiinikinaasiarvon nousu 2 prosentilla hoitoa saaneista lapsista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemukset aikuisilla, jotka saivat enintään 900 mg:n vuorokausiannoksia 8 viikon ajan, eivät viitanneet valmisteen toksisuuteen. Yliannostus ilmenee todennäköisimmin hypotensiona ja takykardiana; yliannostuksen aiheuttamaa bradykardiaa saattaa myös esiintyä. Aprovel-yliannostusta varten ei ole saatavilla erityisiä hoito-ohjeita. Potilaita tulee seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukainen ja elintoimintoja tukeva. Suositeltavat toimenpiteet ovat oksettaminen ja/tai mahahuuhtelu. Yliannostusta voidaan hoitaa aktiivihieillä. Irbesartaani ei poistu hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ATC-koodi: C09C A04.

Vaikutusmekanismi: irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini II -reseptorin (tyyppi AT₁) salpaaja. Se todennäköisesti estää angiotensiini II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini II (AT₁) -reseptoreiden selektiivinen salpaus nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini II -tasoa sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla. Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi II), entsyymä, joka saa aikaan angiotensiini II:n muodostusta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse vaikuttaakseen metabolista aktivaatiota.

Kliininen teho:

Hypertensio

Irbesartaani alentaa verenpainetta vaikuttamatta juuri lainkaan sydämen syketiheyteen. Verenpaine alenee annosriippuvaisesti kerran päivässä annosteltuna ja näyttää tasoittuvan yli 300 mg:n annoksilla. 150–300 mg:n annokset kerran päivässä annettuna laskevat makuulla tai istuen mitattua verenpainetta (esim. 24 tuntia annostuksen jälkeen) keskimäärin 8–13/5–8 mmHg (systolinen/diastolinen) enemmän kuin lumelääke.

Valmisteen verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 3–6 tunnissa annostelusta ja verenpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia. 24 tunnin kuluttua verenpaineen lasku oli suositelluilla annoksilla 60–70 % vastaavasta 3–6 tunnin kohdalla saavutetusta diastolisesta ja systolisesta enimmäisvasteesta. 150 mg:n annos kerran päivässä annettuna sai aikaan samanlaisen 24 tunnin vasteen kuin sama kokonaisannos kaksi kertaa päivässä annettuna.

Aprovelin verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa 1–2 viikon kuluttua ja maksimivaikutus 4–6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Verenpainetta alentavat vaikutukset säilyvät pitkäaikaishoidossa. Hoidon lopettamisen jälkeen verenpaine palautuu asteittain lähtötasoon. Rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu.

Irbesartaanin ja tiatsidityyppisten diureettien verenpainetta alentavat vaikutukset ovat additiivisia. Potilailla, joilla verenpaine ei ole irbesartaanilla yksinään riittävästi hallinnassa, pienen hydroklooritiatsidiannoksen (12,5 mg) liittäminen irbesartaaniin kerran päivässä laskee verenpainetta edelleen 7–10/3–6 mmHg (systolinen/diastolinen) lumelääkkeeseen verrattuna.

Ikä tai sukupuoli eivät vaikuta Aprovelin tehoon. Kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä mustaihoisilla verenpainepotilailla saavutetaan irbesartaanimonoterapialla huomattavasti pienempi vaste. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen kanssa (esim. 12,5 mg päivässä), antihypertensiivinen vaste on mustaihoisilla potilailla lähes sama kuin valkoihoisilla potilailla. Irbesartaanilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta seerumin virtsahappoon tai virtsan virtsahapon eritykseen.

Pediatriset potilaat:

Verenpaineen laskua tutkittiin 318 hypertensiivisen tai riskiryhmään kuuluvan (diabetes, hypertensio sukuanamneesissa) 6–16-vuotiaan lapsen ja nuoren ryhmässä kolmen viikon jakson aikana, kun irbesartaanin titrattu tavoiteannos oli 0,5 mg/kg (pieni), 1,5 mg/kg (keskisuuri) ja 4,5 mg/kg (suuri). Kolmen viikon jakson päättyessä primaarinen tehoa mittaava muuttuja, istuen mitattu systolinen verenpaine (SeSBP), oli alentunut lähtöarvoon verrattuna keskimäärin 11,7 mmHg (pieni annos), 9,3 mmHg (keskisuuri annos), 13,2 mmHg (suuri annos). Näiden annosten välillä ei havaittu merkitsevää eroa. Istuen mitatun diastolisen verenpainearvon (SeDBP) muutoksen korjattu keskiarvo oli: 3,8 mmHg (pieni annos), 3,2 mmHg (keskisuuri annos), 5,6 mmHg (suuri annos). Myöhemmin potilaat satunnaistettiin uudelleen joko vaikuttavaa lääkeainetta tai lumevalmistetta saavaan ryhmään kahden viikon jakson ajaksi, ja tämän jakson aikana lumeryhmän potilaiden istuen mitattu systolinen verenpaine nousi 2,4 mmHg ja diastolinen verenpaine 2,0 mmHg, sen sijaan erisuuruisia irbesartaaniannoksia saaneiden potilaiden systolisen verenpainearvon muutos oli +0,1 mmHg ja diastolisen verenpainearvon muutos oli -0,3 mmHg (ks. kohta 4.2).

Hypertensio ja aikuistyyppin diabetes, johon liittyy munuaistauti

IDNT-tutkimus (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) osoittaa, että irbesartaani hidastaa munuaistaudin etenemistä potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria. IDNT oli kontrolloitu kaksoissokkometelmällä tehty sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus, jossa verrattiin Aprovel-valmistetta, amlodipiinia ja lumevalmistetta. Pitkäaikaisen (keskiarvo 2,6 vuotta) Aprovel-hoidon vaikutuksia munuaistaudin etenemiseen ja kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) tutkittiin 1715 hypertensiivisellä potilaalla, joilla oli aikuistyyppin diabetes, proteinuria ≥ 900 mg/vrk ja seerumin kreatiniini 1,0–3,0 mg/dl. Potilaille annettiin Aprovel-valmistetta 75 mg:sta ylläpitoannokseen 300 mg, amlodipiinia 2,5–10 mg tai lumevalmistetta sietokyvyn mukaan. Kaikissa hoitoryhmissä potilaat saivat yleensä 2–4 verenpainelääkettä (esim. diureetteja, beetasalpaajia, alfasalpaajia), jotta tavoiteverenpaine $\leq 135/85$ mmHg saavutettiin tai systolinen verenpaine laski 10 mmHg lähtöarvon ollessa > 160 mmHg. Tämän tavoiteverenpaineen saavutti 60 % lumeryhmän potilaista ja 76 % irbesartaaniryhmän ja 78 % amlodipiiniryhmän potilaista. Irbesartaani pienensi merkitsevästi suhteellista riskiä primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan (seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen, terminaalivaiheinen munuaissairaus tai kokonaiskuolleisuus) osalta. Noin 33 % irbesartaaniryhmän potilaista saavutti primaarisen yhdistetyn renaalisen päätemuuttujan, kun vastaava luku lumeryhmässä oli 39 % ja amlodipiiniryhmässä 41 % [suhteellinen riski pieneni 20 % lumeeseen verrattuna ($p = 0,024$) ja 23 % amlodipiiniin verrattuna ($p = 0,006$)]. Kun primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisiä komponentteja analysoitiin erikseen, ei havaittu vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen, mutta terminaalivaiheisen munuaissairauden vähenemisessä havaittiin positiivinen suuntaus ja seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen väheni merkitsevästi.

Hoitotehoa arvioitiin alaryhmissä sukupuolen, rodun, iän, diabeteksen keston, verenpaineen lähtöarvon, seerumin kreatiniiniarvon ja albumiinin erittymisnopeuden suhteen. Naispotilaiden ja mustaihoisten potilaiden alaryhmissä, joiden osuus koko tutkimuspopulaatiosta oli 32 % (naiset) ja 26 % (mustaihoiset), munuaisiin kohdistuva hyöty ei tullut selvästi esiin, joskaan luottamusvälit eivät sulje sitä pois. Sekundaarisessa päätemuuttujassa (kuolemaan johtaneet tai ei-fataalit kardiovaskulaariset tapahtumat) ei havaittu eroa kolmen tutkitun ryhmän välillä koko populaatiossa, mutta naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien lisääntymistä ja miespotilailla ei-fataalien sydäninfarktien vähenemistä irbesartaaniryhmässä lumeryhmään verrattuna. Irbesartaania saaneilla naispotilailla havaittiin ei-fataalien sydäninfarktien ja aivohalvausten lisääntymistä verrattuna amlodipiiniryhmään, mutta sairaalahoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta väheni koko tutkimuspopulaatiossa. Kunnollista selitystä näille naispotilailla tehdyille havainnoille ei kuitenkaan ole löydetty.

IRMA 2 -tutkimus (Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus) osoittaa, että irbesartaani 300 mg hidastaa selvän proteinurian kehittymistä potilailla, joilla on mikroalbuminuria. IRMA 2 oli lumekontrolloitu kaksoissokkomenetelmällä tehty sairastuvuustutkimus, johon osallistuneilla 590 potilaalla oli aikuistyyppin diabetes, mikroalbuminuria (30–300 mg/vrk) ja normaali munuaistoiminta (seerumin kreatiniini $\leq 1,5$ mg/dl miehillä ja $< 1,1$ mg/dl naisilla). Tutkimuksessa tarkasteltiin pitkäaikaisen (2 vuotta) Aprovel-hoidon vaikutuksia tilan etenemiseen kliiniseksi (tai selväksi) proteinuriaksi (albumiinin erittymisnopeus virtsaan (UAER) > 300 mg/vrk ja vähintään 30 %:n nousu UAER-arvossa lähtötasoon verrattuna). Verenpaineen tavoitetasoksi asetettiin $\leq 135/85$ mmHg. Verenpaineen tavoitetasoon saavuttamiseksi hoitoon lisättiin tarvittaessa muita verenpainelääkkeitä (ei kuitenkaan ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajia eikä dihydropyridiini-kalsiuminestäjiä). Sama verenpainetaso saavutettiin kaikissa hoitoryhmissä, mutta 300 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä päätemuuttuja (selvä proteinuria) todettiin pienemmällä osalla potilaista (5,2 %) kuin lumeryhmässä (14,9 %) tai 150 mg:n irbesartaaniannoksia saaneessa ryhmässä (9,7 %), mikä osoittaa, että suurempi annos pienensi suhteellista riskiä 70 % lumeeseen verrattuna ($p = 0,0004$). Tähän liittyvää glomerulusfiltraation (GFR) paranemista ei havaittu kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Eteneminen kliiniseksi proteinuriaksi hidastui havaittavasti jo kolmen kuukauden kuluttua ja hidastuminen jatkui koko 2 vuoden jakson ajan. Paluu normoalbuminuriaan (< 30 mg/vrk) oli yleisempää 300 mg:n Aprovel-annosta saaneessa ryhmässä (34 %) kuin lumeryhmässä (21 %).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisiin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat

lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annosteltu irbesartaani imeytyy hyvin: tutkimusten mukaan absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60–80 prosenttia. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta merkitsevästi irbesartaanin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Valmiste sitoutuu plasman proteiineihin noin 96 %:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Jakautumistilavuus on 53–93 litraa.

Biotransformaatio

¹⁴C-merkityn irbesartaanin oraalisesta tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80–85 % kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6 %). *In vitro*-tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymien, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymien CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Irbesartaanin farmakokinetiikka on lineaarinen ja suhteessa annokseen annosalueella 10–600 mg. Imeytymisen havaittiin olevan suhteessa vähäisempää, kun oraalinen annos ylitti 600 mg (kaksi kertaa suositusannos); tämän ilmiön mekanismeja ei tunneta. Irbesartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa oraalisesta annostelusta. Kokonaispuhdistuma on 157–176 ml/min ja munuaispuhdistuma on 3–3,5 ml/min. Irbesartaanin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 11–15 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuus saavutetaan 3 päivän kuluessa kerran päivässä tapahtuvan annostelun aloittamisesta. Irbesartaani (< 20 %) kertyy rajoitetusti plasmaan toistuvassa kerran päivässä tapahtuvassa annostelussa. Yhdessä tutkimuksessa hypertensiivisillä naispotilailla havaittiin jonkin verran korkeampia irbesartaanipitoisuuksia plasmassa. Irbesartaanin puoliintumisaikajassa ja kumuloitumisessa ei ollut kuitenkaan eroja. Naispotilaiden annostuksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Irbesartaanin AUC ja C_{max} -arvot olivat myös jonkin verran korkeammat iäkkäillä potilailla (≥ 65 v) kuin nuorilla (18–40 v). Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut merkitsevästi. Annostuksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen.

Eliminaatio

Irbesartaani ja sen metaboliitit eliminoituvat sekä sappi- että munuaisteitse. ¹⁴C-merkityn irbesartaanin radioaktiivisuudesta joko oraalisesta tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen noin 20 % erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Alle 2 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana.

Pediatriset potilaat

Irbesartaanin farmakokinetiikkaa arvioitiin 23 hypertensiivisen lapsen ryhmässä, kun irbesartaania (2 mg/kg) annettiin kerran tai useita kertoja vuorokaudessa enintään 150 mg:n vuorokausiannoksina neljän viikon ajan. Näistä 23 lapsesta 21:n tietoja voitiin verrata aikuispotilaiden farmakokineettisiin tietoihin (lapsista 12 oli yli 12-vuotiaita, yhdeksän oli 6–12-vuotiaita). Tulokset osoittivat, että C_{max} -, AUC- ja puhdistuma-arvot olivat vastaavat kuin aikuispotilailla, jotka saivat irbesartaania 150 mg:n vuorokausiannoksina. Vähäistä irbesartaanin kumuloitumista (18 %) plasmaan havaittiin kerran vuorokaudessa annettujen toistuvien annosten jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi munuaisten vajaatoiminta- tai hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta

Irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkitsevästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Epänormaalia systeemistä tai kohde-elintoksisuudesta ei ole viitteitä käytettäessä kliinisesti relevantteja annoksia. Non-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa korkeat irbesartaaniannokset (≥ 250 mg/kg/vrk rotilla ja ≥ 100 mg/kg/vrk makakeilla) aiheuttivat punaisia verisoluja koskevien parametrien vähenemistä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Erittäin korkeat irbesartaaniannokset (≥ 500 mg/kg/vrk) aiheuttivat degeneratiivisia muutoksia (kuten interstitiaalinen nefriitti, tubulusdistensio, basofiiliset tubulukset, urean ja kreatiniinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa) rottien ja makakien munuaisissa. Näiden muutosten katsotaan aiheutuneen lääkkeen hypotensiivisistä vaikutuksista, jotka vähensivät munuaisperfuusiota. Irbesartaani aiheutti edelleen jukstaklomerulaarisolujen hyperplasiaa/hypertrofiaa (rotilla ≥ 90 mg/kg/vrk, makakeilla ≥ 10 mg/kg/vrk). Kaikkien näiden muutosten todettiin aiheutuneen irbesartaanin farmakologisesta vaikutuksesta. Annettaessa irbesartaania ihmisille terapeuttisina annoksina munuaisten jukstaklomerulaarisolujen hyperplasialla/hypertrofiolla ei näytä olevan merkitystä.

Mutagenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

Edes sellaiset suun kautta annetut annokset, jotka aiheuttivat jonkinasteista parentaalista toksisuutta (50–650 mg/kg/vrk), myös kuolleisuutta suurimmalla annoksella, eivät vaikuttaneet naaras- ja koirasrottien hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn merkitsevästi. Merkitsevää vaikutusta keltarauhasen, implantoituneiden sikiöiden tai elävien sikiöiden lukumäärään ei todettu. Irbesartaani ei vaikuttanut jälkeläisten eloonjäämiseen, kehitykseen eikä lisääntymiseen. Radioaktiivisesti merkittyä irbesartaania todettiin eläintutkimuksissa rotan ja kaniinin sikiöissä. Irbesartaani erittyy imettävien rottien maitoon.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaneilla havaittiin keskenmenoja tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kanilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
kroskarmelloosinatrium
hypromelloosi
piidioksidi
magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:
laktoosimonohydraatti
hypromelloosi
titaanidioksidi
makrogoli 3000
karnaubavaha.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pahvikotelo, jossa on 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksessa.
Pahvikotelo, jossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 56 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 84 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 98 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.
Pahvikotelo, jossa on 56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakattuina PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. elokuuta 1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27. elokuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston kotisivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Aprovel 75 mg tabletit
irbesartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää: irbesartaani 75 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
56 tablettia
56 x 1 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Aprovel 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aprovel 75 mg tabletit
irbesartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14 - 28 - 56 - 98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

56 x 1 tablettia:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Aprovel 150 mg tabletit
irbesartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää: irbesartaani 150 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
56 tablettia
56 x 1 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Aprovel 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aprovel 150 mg tabletit
irbesartaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14 - 28 - 56 - 98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

56 x 1 tablettia:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Aprovel 300 mg tabletit
irbesartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää: irbesartaani 300 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 tablettia
28 tablettia
56 tablettia
56 x 1 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Aprovel 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aprovel 300 mg tabletit
irbesartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14 - 28 - 56 - 98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

56 x 1 tablettia:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Aprovel 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen
irbesartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää: irbesartaani 75 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Aprovel 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aprovel 75 mg tabletit
irbesartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

30 - 56 x 1 - 90 tablettia:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Aprovel 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
irbesartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää: irbesartaani 150 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Aprovel 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aprovel 150 mg tabletit
irbesartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

30 - 56 x 1 - 90 tablettia:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Aprovel 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
irbesartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää: irbesartaani 300 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Aprovel 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aprovel 300 mg tabletit
irbesartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

30 - 56 x 1 - 90 tablettia:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Aprovel 75 mg tabletit
irbesartaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Aprovel on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aprovel-valmistetta
3. Miten Aprovel otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aprovel-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Aprovel on ja mihin sitä käytetään

Aprovel kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Aprovel estää angiotensiini II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee. Aprovel hidastaa munuaistoiminnan heikkenemistä potilailla, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes (sokeritauti).

Aprovelia käytetään aikuisille potilaille

- hoitamaan kohonnutta verenpainetta (*essentiaalista hypertensiota*)
- suojaamaan munuaisia potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja joiden munuaisten toiminta on heikentynyt laboratoriotestien perusteella.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aprovel-valmistetta

Älä käytä Aprovel-valmistetta

- jos olet **allerginen** irbesartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet vähintään **kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Aprovel-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus)
- **jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta** ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Aprovel-valmistetta, **jos jokin seuraavista koskee sinua:**

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos Aprovel on määrätty sinulle **diabeteksen aiheuttaman munuaissairauden hoitoon**. Tällöin voi olla tarpeen seurata laboratorioarvoja verikokein, erityisesti veren kaliumarvoja heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä

- jos **sinulla ilmenee matalaa verensokeria** (oireita voivat olla hikoilu, heikotus, nälän tunne, huimaus, vapina, päänsärky, kasvojen punoitus tai kalpeus, tunnottomuus tai sydämentykytyks) etenkin, jos saat hoitoa diabeteksen vuoksi.
- jos olet **menossa leikkaukseen** tai **sinut aiotaan nukuttaa**
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia Aprovel-valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta Aprovel-valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.

Katso myös kohdassa "Älä käytä Aprovel-valmistetta" olevat tiedot.

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Aprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

Lapset ja nuoret

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää lapsille eikä nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä täysin varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja Aprovel

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin:

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä käytä Aprovel-valmistetta" ja "Varoitukset ja varotoimet").

Veriarvojesi seuranta saattaa olla tarpeen, jos käytät:

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä (eräät nesteenpoistoläkkeet)
- litiumia sisältäviä lääkkeitä
- repaglinidia (verensokeria alentava lääke).

Jos käytät samanaikaisesti tiettyjä kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä, irbesartaanin teho saattaa heiketä.

Aprovel ruuan ja juoman kanssa

Aprovel voidaan ottaa joko ruuan yhteydessä tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Lääkärisi tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Aprovel-valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Aprovel-valmisteen asemesta. Aprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärillesi jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Aprovel-valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkärisi voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Aprovel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta ja väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärisi kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

Aprovel sisältää laktoosia. Jos lääkäri on todennut, että et siedä joitakin sokereita (esim. laktoosia), ota yhteys lääkäriin ennenkuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

Aprovel sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Aprovel otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkkeen ottaminen

Aprovel otetaan **suun kautta**. Niele Aprovel-tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. yksi lasillinen vettä). Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Aprovelin ottamista kunnes lääkärisi toisin määrää.

- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine**
Tavanomainen annos on 150 mg kerran päivässä (kaksi tablettia päivässä). Annos voidaan myöhemmin suurentaa 300 mg:aan (neljä tablettia päivässä) kerran päivässä verenpainevasteen mukaan.
- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes sekä munuaissairaus**
Potilaille, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes, suositeltu ylläpitoannostus on 300 mg (neljä tablettia päivässä) kerran päivässä samanaikaisen munuaistaudin hoitoon.

Lääkäri voi määrätä pienemmän annoksen etenkin hoidon alussa tietyille potilaille kuten **hemodialyysipotilaille tai yli 75-vuotiaille potilaille**.

Verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 4–6 viikossa hoidon aloittamisesta.

Käyttö lapsille ja nuorille

Aprovel-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos otat enemmän Aprovel-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteys lääkäriisi.

Jos unohdat ottaa Aprovel-valmisteen

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkien henkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääkärin hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania kuten muitakin samantyyppisiä lääkkeitä saaneilla potilailla. Jos sinusta tuntuu, että sinulle on kehittymässä tällainen reaktio tai jos sinulla on hengenahdistusta, **keskeytä Aprovel-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.**

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä

Yleiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla kymmenestä

Melko harvinaiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla sadasta

Potilailla, jotka ovat saaneet Aprovel-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa, esiintyi seuraavia haittavaikutuksia:

- Hyvin yleiset (yli 1 potilaalla kymmenestä): jos sinulla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaissairaus, verikokeet voivat osoittaa kaliumarvon nousua.
- Yleiset (alle 1 potilaalla kymmenestä): huimaus, pahoinvointi/oksentelu ja väsymys, ja verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniikinaasientsyymi). Potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaistauti, esiintyi myös huimausta noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta, verenpaineen laskua noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta ja nivel- tai lihaskipua ja yhden proteiiniarvon (hemoglobiinin) laskua punasoluissa.
- Melko harvinaiset (alle 1 potilaalla sadasta): nopea sydämen syke, punastuminen, yskä, ripuli, ruoansulatusvaivat/närästys, seksuaalitoimintojen häiriöt, rintakipu.
- Harvinaiset (enintään 1 potilaalla tuhannesta): Suoliston angioedeema: suoliston turvotus, johon liittyviä oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Aprovel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia.

Haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei tiedetä, ovat: huimauksen tunne, päänsärky, makuaistin häiriöt, korvien soiminen, lihaskouristukset, lihas- ja nivelkipu, pienentynyt veren punasolujen määrä (anemia – oireita saattavat olla väsymys, päänsärky, hengästymisen liikunnan yhteydessä, huimaus ja kalpeus), verihiutaleniukkuus, maksan toimintahäiriöt, kohonneet veren kaliumarvot, munuaistoiminnan heikkeneminen, pääasiassa iho-oireita aiheuttava pienten verisuonten tulehdus (josta käytetään nimitystä leukosytoklastinen vaskuliitti), vaikeat allergiset reaktiot (anafylaktinen sokki) ja verensokerin lasku. Lisäksi melko harvinaisena haittavaikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Aprovel-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Aprovel sisältää

- Vaikuttava aine on irbesartaani. Jokainen Aprovel 75 mg tabletti sisältää 75 mg irbesartaania.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, vesipitoinen kolloidinen piidioksidi, esigelatinoitu maissitärkkelys ja poloksameeri 188. Ks. kohta 2 ”Aprovel sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Aprovel 75 mg tabletit ovat valkoisia tai lähes valkoisia, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on sydämenmuotoinen kaiverrus ja toisella puolella 2771 kaiverrus.

Aprovel 75 mg tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa, joissa on 14, 28, 56 tai 98 tablettia. Saatavana on myös 56 x 1 yksittäispakatun tabletin läpipainopakkauksia sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja:

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Aprovel 150 mg tabletit
irbesartaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Aprovel on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aprovel-valmistetta
3. Miten Aprovel otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aprovel-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Aprovel on ja mihin sitä käytetään

Aprovel kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Aprovel estää angiotensiini II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee. Aprovel hidastaa munuaistoiminnan heikkenemistä potilailla, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes (sokeritauti).

Aprovelia käytetään aikuisille potilaille

- hoitamaan kohonnutta verenpainetta (*essentiaalista hypertensiota*)
- suojaamaan munuaisia potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja joiden munuaisten toiminta on heikentynyt laboratoriotestien perusteella.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aprovel-valmistetta

Älä käytä Aprovel-valmistetta

- jos olet **allerginen** irbesartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet vähintään **kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Aprovel-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus)
- **jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta** ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Aprovel-valmistetta, **jos jokin seuraavista koskee sinua:**

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos Aprovel on määrätty sinulle **diabeteksen aiheuttaman munuaissairauden hoitoon**. Tällöin voi olla tarpeen seurata laboratorioarvoja verikokein, erityisesti veren kaliumarvoja heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä

- jos **sinulla ilmenee matalaa verensokeria** (oireita voivat olla hikoilu, heikotus, nälän tunne, huimaus, vapina, päänsärky, kasvojen punoitus tai kalpeus, tunnottomuus tai sydämentykytykset) etenkin, jos saat hoitoa diabeteksen vuoksi.
- jos olet **menossa leikkaukseen** tai **sinut aiotaan nukuttaa**
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia Aprovel-valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta Aprovel-valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.

Katso myös kohdassa "Älä käytä Aprovel-valmistetta" olevat tiedot.

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Aprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

Lapset ja nuoret

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää lapsille eikä nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä täysin varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja Aprovel

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin:

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä käytä Aprovel-valmistetta" ja "Varoitukset ja varotoimet").

Veriarvojesi seuranta saattaa olla tarpeen, jos käytät:

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä (eräät nesteenpoistoläkkeet)
- litiumia sisältäviä lääkkeitä
- repaglinidia (verensokeria alentava lääke).

Jos käytät samanaikaisesti tiettyjä kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä, irbesartaanin teho saattaa heiketä.

Aprovel ruuan ja juoman kanssa

Aprovel voidaan ottaa joko ruuan yhteydessä tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Lääkärisi tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Aprovel-valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Aprovel-valmisteen asemesta. Aprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärillesi jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Aprovel-valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkärisi voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Aprovel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta ja väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärisi kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

Aprovel sisältää laktoosia. Jos lääkäri on todennut, että et siedä joitakin sokereita (esim. laktoosia), ota yhteys lääkäriin ennenkuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

Aprovel sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Aprovel otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkkeen ottaminen

Aprovel otetaan **suun kautta**. Niele Aprovel-tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. yksi lasillinen vettä). Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Aprovelin ottamista kunnes lääkärisi toisin määrää.

- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine**
Tavanomainen annos on 150 mg kerran päivässä. Annos voidaan myöhemmin suurentaa 300 mg:aan (kaksi tablettia päivässä) kerran päivässä verenpainevasteen mukaan.
- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes sekä munuaissairaus**
Potilaille, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes, suositeltu ylläpitoannostus on 300 mg (kaksi tablettia päivässä) kerran päivässä samanaikaisen munuaistaudin hoitoon.

Lääkäri voi määrätä pienemmän annoksen etenkin hoidon alussa tietyille potilaille kuten **hemodialyysipotilaille tai yli 75-vuotiaille potilaille**.

Verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 4–6 viikossa hoidon aloittamisesta.

Käyttö lapsille ja nuorille

Aprovel-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos otat enemmän Aprovel-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteys lääkäriisi.

Jos unohdat ottaa Aprovel-valmisteen

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääkärin hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania kuten muitakin samantyyppisiä lääkkeitä saaneilla potilailla. Jos sinusta tuntuu, että sinulle on kehittymässä tällainen reaktio tai jos sinulla on hengenahdistusta, **keskeytä Aprovel-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.**

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä

Yleiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla kymmenestä

Melko harvinaiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla sadasta

Potilailla, jotka ovat saaneet Aprovel-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa, esiintyi seuraavia haittavaikutuksia:

- Hyvin yleiset (yli 1 potilaalla kymmenestä): jos sinulla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaissairaus, verikokeet voivat osoittaa kaliumarvon nousua.
- Yleiset (alle 1 potilaalla kymmenestä): huimaus, pahoinvointi/oksentelu ja väsymys, ja verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniikinaasientsyymi). Potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaistauti, esiintyi myös huimausta noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta, verenpaineen laskua noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta ja nivel- tai lihaskipua ja yhden proteiiniarvon (hemoglobiinin) laskua punasoluissa.
- Melko harvinaiset (alle 1 potilaalla sadasta): nopea sydämen syke, punastuminen, yskä, ripuli, ruoansulatusvaivat/närästys, seksuaalitoimintojen häiriöt, rintakipu.
- Harvinaiset (enintään 1 potilaalla tuhannesta): Suoliston angioedeema: suoliston turvotus, johon liittyviä oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Aprovel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia.

Haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei tiedetä, ovat: huimauksen tunne, päänsärky, makuaistin häiriöt, korvien soiminen, lihaskouristukset, lihas- ja nivelkipu, pienentynyt veren punasolujen määrä (anemia – oireita saattavat olla väsymys, päänsärky, hengästyminen liikunnan yhteydessä, huimaus ja kalpeus), verihiutaleniukkuus, maksan toimintahäiriöt, kohonneet veren kaliumarvot, munuaistoiminnan heikkeneminen, pääasiassa iho-oireita aiheuttava pienten verisuonten tulehdus (josta käytetään nimitystä leukosytoklastinen vaskuliitti), vaikeat allergiset reaktiot (anafylaktinen sokki) ja verensokerin lasku. Lisäksi melko harvinaisena haittavaikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Aprovel-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Aprovel sisältää

- Vaikuttava aine on irbesartaani. Jokainen Aprovel 150 mg tabletti sisältää 150 mg irbesartaania.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, vesipitoinen kolloidinen piidioksidi, esigelatinoitu maissitärkkelys ja poloksameeri 188. Ks. kohta 2 ”Aprovel sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Aprovel 150 mg tabletit ovat valkoisia tai lähes valkoisia, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on sydämenmuotoinen kaiverrus ja toisella puolella 2772 kaiverrus.

Aprovel 150 mg tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa, joissa on 14, 28, 56 tai 98 tablettia. Saatavana on myös 56 x 1 yksittäispakatun tabletin läpipainopakkauksia sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja:

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Aprovel 300 mg tabletit
irbesartaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Aprovel on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aprovel-valmistetta
3. Miten Aprovel otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aprovel-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Aprovel on ja mihin sitä käytetään

Aprovel kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Aprovel estää angiotensiini II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee. Aprovel hidastaa munuaistoiminnan heikkenemistä potilailla, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes (sokeritauti).

Aprovelia käytetään aikuisille potilaille

- hoitamaan kohonnutta verenpainetta (*essentiaalista hypertensiota*)
- suojaamaan munuaisia potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja joiden munuaisten toiminta on heikentynyt laboratoriotestien perusteella.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aprovel-valmistetta

Älä käytä Aprovel-valmistetta

- jos olet **allerginen** irbesartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet vähintään **kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Aprovel-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus)
- **jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta** ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Aprovel-valmistetta, **jos jokin seuraavista koskee sinua:**

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos Aprovel on määrätty sinulle **diabeteksen aiheuttaman munuaissairauden hoitoon**. Tällöin voi olla tarpeen seurata laboratorioarvoja verikokein, erityisesti veren kaliumarvoja heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä

- jos **sinulla ilmenee matalaa verensokeria** (oireita voivat olla hikoilu, heikotus, nälän tunne, huimaus, vapina, päänsärky, kasvojen punoitus tai kalpeus, tunnottomuus tai sydämentykytykset) etenkin, jos saat hoitoa diabeteksen vuoksi.
- jos olet **menossa leikkaukseen** tai **sinut aiotaan nukuttaa**
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia Aprovel-valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta Aprovel-valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.

Katso myös kohdassa "Älä käytä Aprovel-valmistetta" olevat tiedot.

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Aprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

Lapset ja nuoret

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää lapsille eikä nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä täysin varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja Aprovel

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin:

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä käytä Aprovel-valmistetta" ja "Varoitukset ja varotoimet").

Veriarvojesi seuranta saattaa olla tarpeen, jos käytät:

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä (eräät nesteenpoistoläkkeet)
- litiumia sisältäviä lääkkeitä
- repaglinidia (verensokeria alentava lääke).

Jos käytät samanaikaisesti tiettyjä kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä, irbesartaanin teho saattaa heiketä.

Aprovel ruuan ja juoman kanssa

Aprovel voidaan ottaa joko ruuan yhteydessä tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Lääkärisi tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Aprovel-valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Aprovel-valmisteen asemesta. Aprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärillesi jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Aprovel-valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkärisi voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Aprovel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta ja väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärisi kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

Aprovel sisältää laktoosia. Jos lääkäri on todennut, että et siedä joitakin sokereita (esim. laktoosia), ota yhteys lääkäriin ennenkuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

Aprovel sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Aprovel otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkkeen ottaminen

Aprovel otetaan **suun kautta**. Niele Aprovel-tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. yksi lasillinen vettä). Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Aprovelin ottamista kunnes lääkärisi toisin määrää.

- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine**
Tavanomainen annos on 150 mg kerran päivässä. Annos voidaan myöhemmin suurentaa 300 mg:aan kerran päivässä verenpainevasteen mukaan.
- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes sekä munuaissairaus**
Potilaille, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes, suositeltu ylläpitoannostus on 300 mg kerran päivässä samanaikaisen munuaistaudin hoitoon.

Lääkäri voi määrätä pienemmän annoksen etenkin hoidon alussa tietyille potilaille kuten **hemodialyysipotilaille tai yli 75-vuotiaille potilaille**.

Verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 4–6 viikossa hoidon aloittamisesta.

Käyttö lapsille ja nuorille

Aprovel-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos otat enemmän Aprovel-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteys lääkäriisi.

Jos unohdat ottaa Aprovel-valmisteen

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääkärin hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania kuten muitakin samantyyppisiä lääkkeitä saaneilla potilailla. Jos sinusta tuntuu, että sinulle on kehittymässä tällainen reaktio tai jos sinulla on hengenahdistusta, **keskeytä Aprovel-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.**

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä

Yleiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla kymmenestä

Melko harvinaiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla sadasta

Potilailla, jotka ovat saaneet Aprovel-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa, esiintyi seuraavia haittavaikutuksia:

- Hyvin yleiset (yli 1 potilaalla kymmenestä): jos sinulla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaissairaus, verikokeet voivat osoittaa kaliumarvon nousua.
- Yleiset (alle 1 potilaalla kymmenestä): huimaus, pahoinvointi/oksentelu ja väsymys, ja verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniikinaasientsyymi). Potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaistauti, esiintyi myös huimausta noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta, verenpaineen laskua noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta ja nivel- tai lihaskipua ja yhden proteiiniarvon (hemoglobiinin) laskua punasoluissa.
- Melko harvinaiset (alle 1 potilaalla sadasta): nopea sydämen syke, punastuminen, yskä, ripuli, ruoansulatusvaivat/närästys, seksuaalitoimintojen häiriöt, rintakipu.
- Harvinaiset (enintään 1 potilaalla tuhannesta): Suoliston angioedeema: suoliston turvotus, johon liittyviä oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Aprovel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia.

Haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei tiedetä, ovat: huimauksen tunne, päänsärky, makuaistin häiriöt, korvien soiminen, lihaskouristukset, lihas- ja nivelkipu, pienentynyt veren punasolujen määrä (anemia – oireita saattavat olla väsymys, päänsärky, hengästyminen liikunnan yhteydessä, huimaus ja kalpeus), verihiutaleniukkuus, maksan toimintahäiriöt, kohonneet veren kaliumarvot, munuaistoiminnan heikkeneminen, pääasiassa iho-oireita aiheuttava pienten verisuonten tulehdus (josta käytetään nimitystä leukosytoklastinen vaskuliitti), vaikeat allergiset reaktiot (anafylaktinen sokki) ja verensokerin lasku. Lisäksi melko harvinaisena haittavaikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Aprovel-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Aprovel sisältää

- Vaikuttava aine on irbesartaani. Jokainen Aprovel 300 mg tabletti sisältää 300 mg irbesartaania.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, vesipitoinen kolloidinen piidioksidi, esigelatinoitu maissitärkkelys ja poloksameeri 188. Ks. kohta 2 ”Aprovel sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Aprovel 300 mg tabletit ovat valkoisia tai lähes valkoisia, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on sydämenmuotoinen kaiverrus ja toisella puolella 2773 kaiverrus.

Aprovel 300 mg tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa, joissa on 14, 28, 56 tai 98 tablettia. Saatavana on myös 56 x 1 yksittäispakatun tabletin läpipainopakkauksia sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja:

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Aprovel 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
irbesartaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Aprovel on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aprovel-valmistetta
3. Miten Aprovel otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aprovel-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Aprovel on ja mihin sitä käytetään

Aprovel kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Aprovel estää angiotensiini II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee. Aprovel hidastaa munuaistoiminnan heikkenemistä potilailla, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes (sokeritauti).

Aprovelia käytetään aikuisille potilaille

- hoitamaan kohonnutta verenpainetta (*essentiaalista hypertensiota*)
- suojaamaan munuaisia potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja joiden munuaisten toiminta on heikentynyt laboratoriotestien perusteella.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aprovel-valmistetta

Älä käytä Aprovel-valmistetta

- jos olet **allerginen** irbesartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet vähintään **kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Aprovel-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus)
- **jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta** ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Aprovel-valmistetta, **jos jokin seuraavista koskee sinua:**

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos Aprovel on määrätty sinulle **diabeteksen aiheuttaman munuaissairauden hoitoon**. Tällöin voi olla tarpeen seurata laboratorioarvoja verikokein, erityisesti veren kaliumarvoja heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä.

- jos **sinulla ilmenee matalaa verensokeria** (oireita voivat olla hikoilu, heikotus, nälän tunne, huimaus, vapina, päänsärky, kasvojen punoitus tai kalpeus, tunnottomuus tai sydämentykytys) etenkin, jos saat hoitoa diabeteksen vuoksi.
- jos **olet menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai **sinut aiotaan nukuttaa**
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia Aprovel-valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta Aprovel-valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.

Katso myös kohdassa "Älä käytä Aprovel-valmistetta" olevat tiedot.

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Aprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

Lapset ja nuoret

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää lapsille eikä nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä täysin varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja Aprovel

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin:

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä käytä Aprovel-valmistetta" ja "Varoitukset ja varotoimet").

Veriarvojesi seuranta saattaa olla tarpeen, jos käytät:

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä (eräät nesteenpoistoläkkeet)
- litiumia sisältäviä lääkkeitä
- repaglinidia (verensokeria alentava lääke).

Jos käytät samanaikaisesti tiettyjä kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä, irbesartaanin teho saattaa heiketä.

Aprovel ruuan ja juoman kanssa

Aprovel voidaan ottaa joko ruuan yhteydessä tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Lääkärisi tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Aprovel-valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Aprovel-valmisteen asemesta. Aprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärillesi jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Aprovel-valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkärisi voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Aprovel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta ja väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärisi kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

Aprovel sisältää laktoosia. Jos lääkäri on todennut, että et siedä joitakin sokereita (esim. laktoosia), ota yhteys lääkäriin ennenkuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

Aprovel sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Aprovel otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkkeen ottaminen

Aprovel otetaan **suun kautta**. Niele Aprovel-tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. yksi lasillinen vettä). Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Aprovelin ottamista kunnes lääkärisi toisin määrää.

- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine**
Tavanomainen annos on 150 mg kerran päivässä (kaksi tablettia päivässä). Annos voidaan myöhemmin suurentaa 300 mg:aan (neljä tablettia päivässä) kerran päivässä verenpainevasteen mukaan.
- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes sekä munuaissairaus**
Potilaille, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes, suositeltu ylläpitoannostus on 300 mg (neljä tablettia päivässä) kerran päivässä samanaikaisen munuaistaudin hoitoon.

Lääkäri voi määrätä pienemmän annoksen etenkin hoidon alussa tietyille potilaille kuten **hemodialyysipotilaille tai yli 75-vuotiaille potilaille**.

Verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 4–6 viikossa hoidon aloittamisesta.

Käyttö lapsille ja nuorille

Aprovel-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos otat enemmän Aprovel-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteys lääkäriisi.

Jos unohdat ottaa Aprovel-valmisteen

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääkärin hoitoa.

Allergia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania kuten muitakin samantyyppisiä lääkkeitä saaneilla potilailla. Jos sinusta tuntuu, että sinulle on kehittymässä tällainen reaktio tai jos sinulla on hengenahdistusta, **keskeytä Aprovel-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.**

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä

Yleiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla kymmenestä

Melko harvinaiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla sadasta

Potilailla, jotka ovat saaneet Aprovel-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa, esiintyi seuraavia haittavaikutuksia:

- Hyvin yleiset (yli 1 potilaalla kymmenestä): jos sinulla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaissairaus, verikokeet voivat osoittaa kaliumarvon nousua.
- Yleiset (alle 1 potilaalla kymmenestä): huimaus, pahoinvointi/oksentelu ja väsymys, ja verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniikinaasientsyymi). Potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaistauti, esiintyi myös huimausta noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta, verenpaineen laskua noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta ja nivel- tai lihaskipua ja yhden proteiiniarvon (hemoglobiinin) laskua punasoluissa.
- Melko harvinaiset (alle 1 potilaalla sadasta): nopea sydämen syke, punastuminen, yskä, ripuli, ruoansulatusvaivat/närästys, seksuaalitoimintojen häiriöt, rintakipu.
- Harvinaiset (enintään 1 potilaalla tuhannesta): Suoliston angioedeema: suoliston turvotus, johon liittyviä oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Aprovel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia.

Haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei tiedetä, ovat: huimauksen tunne, päänsärky, makuaistin häiriöt, korvien soiminen, lihaskouristukset, lihas- ja nivelkipu, pienentynyt veren punasolujen määrä (anemia – oireita saattavat olla väsymys, päänsärky, hengästymisen liikunnan yhteydessä, huimaus ja kalpeus), verihiutaleniukkuus, maksan toimintahäiriöt, kohonneet veren kaliumarvot, munuaistoiminnan heikkeneminen, pääasiassa iho-oireita aiheuttava pienten verisuonten tulehdus (josta käytetään nimitystä leukosytoklastinen vaskuliitti), vaikeat allergiset reaktiot (anafylaktinen sokki) ja verensokerin lasku. Lisäksi melko harvinaisena haittavaikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Aprovel-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Aprovel sisältää

- Vaikuttava aine on irbesartaani. Jokainen Aprovel 75 mg tabletti sisältää 75 mg irbesartaania.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi, piidioksidi, magnesiumstearaatti, titaanidioksidi, makrogoli 3000, karnaubavaha. Ks. kohta 2 ”Aprovel sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Aprovel 75 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai lähes valkoisia, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on sydämenmuotoinen kaiverrus ja toisella puolella 2871 kaiverrus.

Aprovel 75 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa, joissa on 14, 28, 30, 56, 84, 90 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia. Saatavana on myös 56 x 1 yksittäispakatun kalvopäällysteisen tabletin läpipainopakkauksia sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja:

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Aprovel 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
irbesartaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Aprovel on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aprovel-valmistetta
3. Miten Aprovel otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aprovel-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Aprovel on ja mihin sitä käytetään

Aprovel kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Aprovel estää angiotensiini II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee. Aprovel hidastaa munuaistoiminnan heikkenemistä potilailla, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyypin diabetes (sokeritauti).

Aprovelia käytetään aikuisille potilaille

- hoitamaan kohonnutta verenpainetta (*essentiaalista hypertensiota*)
- suojaamaan munuaisia potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyypin diabetes ja joiden munuaisten toiminta on heikentynyt laboratoriotestien perusteella.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aprovel-valmistetta

Älä käytä Aprovel -valmistetta

- jos olet **allerginen** irbesartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet vähintään **kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Aprovel-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus)
- **jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta** ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Aprovel-valmistetta, **jos jokin seuraavista koskee sinua:**

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos Aprovel on määrätty sinulle **diabeteksen aiheuttaman munuaissairauden hoitoon**. Tällöin voi olla tarpeen seurata laboratorioarvoja verikokein, erityisesti veren kaliumarvoja heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä.

- jos **sinulla ilmenee matalaa verensokeria** (oireita voivat olla hikoilu, heikotus, nälän tunne, huimaus, vapina, päänsärky, kasvojen punoitus tai kalpeus, tunnottomuus tai sydämentykytys) etenkin, jos saat hoitoa diabeteksen vuoksi.
- jos **olet menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai **sinut aiotaan nukuttaa**
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia Aprovel-valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta Aprovel-valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.

Katso myös kohdassa "Älä käytä Aprovel-valmistetta" olevat tiedot.

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Aprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

Lapset ja nuoret

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää lapsille eikä nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä täysin varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja Aprovel

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin:

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä käytä Aprovel-valmistetta" ja "Varoitukset ja varotoimet").

Veriarvojesi seuranta saattaa olla tarpeen, jos käytät:

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä (eräät nesteenpoistoläkkeet)
- litiumia sisältäviä lääkkeitä
- repaglinidia (verensokeria alentava lääke).

Jos käytät samanaikaisesti tiettyjä kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä, irbesartaanin teho saattaa heiketä.

Aprovel ruuan ja juoman kanssa

Aprovel voidaan ottaa joko ruuan yhteydessä tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Lääkärisi tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Aprovel-valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Aprovel-valmisteen asemesta. Aprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärillesi jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Aprovel-valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkärisi voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Aprovel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta ja väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärisi kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

Aprovel sisältää laktoosia. Jos lääkäri on todennut, että et siedä joitakin sokereita (esim. laktoosia), ota yhteys lääkäriin ennenkuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

Aprovel sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Aprovel otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkkeen ottaminen

Aprovel otetaan **suun kautta**. Niele Aprovel-tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. yksi lasillinen vettä). Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Aprovelin ottamista kunnes lääkärisi toisin määrää.

- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine**
Tavanomainen annos on 150 mg kerran päivässä. Annos voidaan myöhemmin suurentaa 300 mg:aan (kaksi tablettia päivässä) kerran päivässä verenpainevasteen mukaan.
- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes sekä munuaissairaus**
Potilaille, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes, suositeltu ylläpitoannostus on 300 mg (kaksi tablettia päivässä) kerran päivässä samanaikaisen munuaistaudin hoitoon.

Lääkäri voi määrätä pienemmän annoksen etenkin hoidon alussa tietyille potilaille kuten **hemodialyysipotilaille tai yli 75-vuotiaille potilaille**.

Verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 4–6 viikossa hoidon aloittamisesta.

Käyttö lapsille ja nuorille

Aprovel-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos otat enemmän Aprovel-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteys lääkäriisi.

Jos unohdat ottaa Aprovel-valmisteen

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääkärin hoitoa.

Allergia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania kuten muitakin samantyyppisiä lääkkeitä saaneilla potilailla. Jos sinusta tuntuu, että sinulle on kehittymässä tällainen reaktio tai jos sinulla on hengenahdistusta, **keskeytä Aprovel-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.**

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä

Yleiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla kymmenestä

Melko harvinaiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla sadasta

Potilailla, jotka ovat saaneet Aprovel-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa, esiintyi seuraavia haittavaikutuksia:

- Hyvin yleiset (yli 1 potilaalla kymmenestä): jos sinulla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaissairaus, verikokeet voivat osoittaa kaliumarvon nousua.
- Yleiset (alle 1 potilaalla kymmenestä): huimaus, pahoinvointi/oksentelu ja väsymys, ja verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniikinaasientsyymi). Potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaistauti, esiintyi myös huimausta noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta, verenpaineen laskua noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta ja nivel- tai lihaskipua ja yhden proteiiniarvon (hemoglobiinin) laskua punasoluissa.
- Melko harvinaiset (alle 1 potilaalla sadasta): nopea sydämen syke, punastuminen, yskä, ripuli, ruoansulatusvaivat/närästys, seksuaalitoimintojen häiriöt, rintakipu.
- Harvinaiset (enintään 1 potilaalla tuhannesta): Suoliston angioedeema: suoliston turvotus, johon liittyviä oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Aprovel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia.

Haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei tiedetä, ovat: huimauksen tunne, päänsärky, makuaistin häiriöt, korvien soiminen, lihaskouristukset, lihas- ja nivelkipu, pienentynyt veren punasolujen määrä (anemia – oireita saattavat olla väsymys, päänsärky, hengästyminen liikunnan yhteydessä, huimaus ja kalpeus), verihiutaleniukkuus, maksan toimintahäiriöt, kohonneet veren kaliumarvot, munuaistoiminnan heikkeneminen, pääasiassa iho-oireita aiheuttava pienten verisuonten tulehdus (josta käytetään nimitystä leukosytoklastinen vaskuliitti), vaikeat allergiset reaktiot (anafylaktinen sokki) ja verensokerin lasku. Lisäksi melko harvinaisena haittavaikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Aprovel-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Aprovel sisältää

- Vaikuttava aine on irbesartaani. Jokainen Aprovel 150 mg tabletti sisältää 150 mg irbesartaania.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi, piidioksidi, magnesiumstearaatti, titaanidioksidi, makrogoli 3000, karnaubavaha. Ks. kohta 2 ”Aprovel sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Aprovel 150 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai lähes valkoisia, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on sydämenmuotoinen kaiverrus ja toisella puolella 2872 kaiverrus.

Aprovel 150 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa, joissa on 14, 28, 30, 56, 84, 90 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia. Saatavana on myös 56 x 1 yksittäispakatun kalvopäällysteisen tabletin läpipainopakkauksia sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja:

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

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle
Aprovel 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
irbesartaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Aprovel on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aprovel-valmistetta
3. Miten Aprovel otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aprovel-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Aprovel on ja mihin sitä käytetään

Aprovel kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiin. Angiotensiini II on elimistön oma aine, joka verisuonten reseptoreihin sitoutuessaan aiheuttaa verisuonten supistuksen. Tällöin verenpaine kohoaa. Aprovel estää angiotensiini II:n sitoutumisen näihin reseptoreihin, jolloin verisuonet laajenevat ja verenpaine alenee. Aprovel hidastaa munuaistoiminnan heikkenemistä potilailla, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes (sokeritauti).

Aprovelia käytetään aikuisille potilaille

- hoitamaan kohonnutta verenpainetta (*essentiaalista hypertensiota*)
- suojaamaan munuaisia potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja joiden munuaisten toiminta on heikentynyt laboratoriotestien perusteella.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Aprovel-valmistetta

Älä käytä Aprovel-valmistetta

- jos olet **allerginen** irbesartaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet vähintään **kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Aprovel-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus)
- **jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta** ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Aprovel-valmistetta, **jos jokin seuraavista koskee sinua:**

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos Aprovel on määrätty sinulle **diabeteksen aiheuttaman munuaissairauden hoitoon**. Tällöin voi olla tarpeen seurata laboratorioarvoja verikokein, erityisesti veren kaliumarvoja heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä.

- jos **sinulla ilmenee matalaa verensokeria** (oireita voivat olla hikoilu, heikotus, nälän tunne, huimaus, vapina, päänsärky, kasvojen punoitus tai kalpeus, tunnottomuus tai sydämentykytys) etenkin, jos saat hoitoa diabeteksen vuoksi.
- jos **olet menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai **sinut aiotaan nukuttaa**
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - aliskireeni

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia Aprovel-valmisteen ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta Aprovel-valmisteen ottamista oma-aloitteisesti.

Katso myös kohdassa "Älä käytä Aprovel-valmistetta" olevat tiedot.

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Aprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

Lapset ja nuoret

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää lapsille eikä nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä täysin varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja Aprovel

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin:

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä käytä Aprovel-valmistetta" ja "Varoitukset ja varotoimet").

Veriarvojesi seuranta saattaa olla tarpeen, jos käytät:

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä (eräät nesteenpoistoläkkeet)
- litiumia sisältäviä lääkkeitä
- repaglinidia (verensokeria alentava lääke).

Jos käytät samanaikaisesti tiettyjä kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä, irbesartaanin teho saattaa heiketä.

Aprovel ruuan ja juoman kanssa

Aprovel voidaan ottaa joko ruuan yhteydessä tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Lääkärisi tavallisesti neuvoo sinua lopettamaan Aprovel-valmisteen käyttämisen ennen kuin tulet raskaaksi tai välittömästi kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo sinua käyttämään jotain muuta lääkettä Aprovel-valmisteen asemesta. Aprovel-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään raskauden kolmannen kuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärillesi jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Aprovel-valmistetta ei suositella imettäville äideille. Lääkärisi voi valita sinulle toisen lääkityksen, jos haluat imettää, erityisesti silloin, kun lapsesi on vastasyntynyt tai syntyi keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Aprovel ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Huimausta ja väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärisi kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

Aprovel sisältää laktoosia. Jos lääkäri on todennut, että et siedä joitakin sokereita (esim. laktoosia), ota yhteys lääkäriin ennenkuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

Aprovel sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Aprovel otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkkeen ottaminen

Aprovel otetaan **suun kautta**. Niele Aprovel-tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. yksi lasillinen vettä). Pyri ottamaan päivittäinen annos suurin piirtein samaan aikaan päivästä. On tärkeää, että jatkat Aprovelin ottamista kunnes lääkärisi toisin määrää.

- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine**
Tavanomainen annos on 150 mg kerran päivässä. Annos voidaan myöhemmin suurentaa 300 mg:aan kerran päivässä verenpainevasteen mukaan.
- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes sekä munuaissairaus**
Potilaille, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes, suositeltu ylläpitoannostus on 300 mg kerran päivässä samanaikaisen munuaistaudin hoitoon.

Lääkäri voi määrätä pienemmän annoksen etenkin hoidon alussa tietyille potilaille kuten **hemodialyysipotilaille tai yli 75-vuotiaille potilaille**.

Verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 4–6 viikossa hoidon aloittamisesta.

Käyttö lapsille ja nuorille

Aprovel-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joitakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos otat enemmän Aprovel-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteys lääkäriisi.

Jos unohdat ottaa Aprovel-valmisteeseen

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava päiväannos normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jotkut näistä vaikutuksista voivat olla vakavia ja vaatia lääkärin hoitoa.

Allergisia ihoreaktioita (ihottumaa, nokkosihottumaa) sekä kasvojen, huulten ja/tai kielen paikallista turvotusta on havaittu harvoin irbesartaania kuten muitakin samantyyppisiä lääkkeitä saaneilla potilailla. Jos sinusta tuntuu, että sinulle on kehittymässä tällainen reaktio tai jos sinulla on hengenahdistusta, **keskeytä Aprovel-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin.**

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä

Yleiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla kymmenestä

Melko harvinaiset: voi esiintyä alle 1 potilaalla sadasta

Potilailla, jotka ovat saaneet Aprovel-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa, esiintyi seuraavia haittavaikutuksia:

- Hyvin yleiset (yli 1 potilaalla kymmenestä): jos sinulla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaissairaus, verikokeet voivat osoittaa kaliumarvon nousua.
- Yleiset (alle 1 potilaalla kymmenestä): huimaus, pahoinvointi/oksentelu ja väsymys, ja verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiiniikinaasientsyymi). Potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaistauti, esiintyi myös huimausta noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta, verenpaineen laskua noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta ja nivel- tai lihaskipua ja yhden proteiiniarvon (hemoglobiinin) laskua punasoluissa.
- Melko harvinaiset (alle 1 potilaalla sadasta): nopea sydämen syke, punastuminen, yskä, ripuli, ruoansulatusvaivat/närästys, seksuaalitoimintojen häiriöt, rintakipu.
- Harvinaiset (enintään 1 potilaalla tuhannesta): Suoliston angioedeema: suoliston turvotus, johon liittyviä oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Aprovel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia.

Haittavaikutuksia, joiden yleisyyttä ei tiedetä, ovat: huimauksen tunne, päänsärky, makuaistin häiriöt, korvien soiminen, lihaskouristukset, lihas- ja nivelkipu, pienentynyt veren punasolujen määrä (anemia – oireita saattavat olla väsymys, päänsärky, hengästyminen liikunnan yhteydessä, huimaus ja kalpeus), verihiutaleniukkuus, maksan toimintahäiriöt, kohonneet veren kaliumarvot, munuaistoiminnan heikkeneminen, pääasiassa iho-oireita aiheuttava pienten verisuonten tulehdus (josta käytetään nimitystä leukosytoklastinen vaskuliitti), vaikeat allergiset reaktiot (anafylaktinen sokki) ja verensokerin lasku. Lisäksi melko harvinaisena haittavaikutuksena on ilmoitettu keltaisuutta (ihon ja/tai silmänvalkuaisten kellertymistä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Aprovel-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Aprovel sisältää

- Vaikuttava aine on irbesartaani. Jokainen Aprovel 300 mg tabletti sisältää 300 mg irbesartaania.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi, piidioksidi, magnesiumstearaatti, titaanidioksidi, makrogoli 3000, karnaubavaha. Ks. kohta 2 ”Aprovel sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoot

Aprovel 300 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai lähes valkoisia, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on sydämenmuotoinen kaiverrus ja toisella puolella 2873 kaiverrus.

Aprovel 300 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa, joissa on 14, 28, 30, 56, 84, 90 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia. Saatavana on myös 56 x 1 yksittäispakatun kalvopäällysteisen tabletin läpipainopakkauksia sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja:

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

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.