

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Aprovel 75 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 75 mg irbesartana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 15,37 mg laktoze hidrata po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna, ovalna tableta, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2771 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aprovel je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Također je indiciran za liječenje bubrežne bolesti u odraslih bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolešću tipa 2 u sklopu antihipertenzivne terapije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena preporučena početna doza i doza održavanja iznosi 150 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Doza od 150 mg lijeka Aprovel jedanput na dan općenito osigurava bolju kontrolu krvnog tlaka u razdoblju od 24 sata nego doza od 75 mg. Međutim, u bolesnika na hemodijalizi i u bolesnika starijih od 75 godina može se razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg.

U bolesnika u kojih se bolest ne može dostatno kontrolirati dozom od 150 mg jedanput na dan, doza lijeka Aprovel može se povećati na 300 mg ili se mogu dodati drugi antihipertenzivi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Pokazalo se da dodavanje diuretika poput hidroklorotiazida ostvaruje aditivan učinak s lijekom Aprovel (vidjeti dio 4.5).

U hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenje treba započeti sa 150 mg irbesartana jedanput na dan i dozu titrirati do 300 mg jedanput na dan, što je doza održavanja koja se preporučuje za liječenje bubrežne bolesti.

Dokaz koristi lijeka Aprovel na bubrežnu funkciju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 zasniva se na ispitivanjima u kojima se irbesartan prema potrebi uzimao kao dopuna ostaloj antihipertenzivnoj terapiji za postizanje ciljnog krvnog tlaka (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika na hemodijalizi treba razmotriti započinjanje liječenja nižom početnom dozom od 75 mg (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Starije osobe

Iako za bolesnike starije od 75 godina treba razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, dozu obično nije potrebno prilagoditi u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Aprovel u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Istodobna primjena lijeka Aprovel s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Smanjenje intravaskularnog volumena: simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika sa hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog snažne diuretske terapije, restriksijske dijetе sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije primjene lijeka Aprovel.

Renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu. Iako to još nije potvrđeno za Aprovel, sličan učinak može se očekivati s antagonistima receptora angiotenzina II.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad Aprovel uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati serumske razine kalija i kreatinina. Nema iskustava s primjenom lijeka Aprovel u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Hipertenzivni bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću: učinak irbesartana na događaje povezane s bubrežima i kardiovaskularnim sustavom nije bio ujednačen u svim podskupinama u analizi rezultata ispitivanja bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću. Posebice je bio slabije izražen u žena i bolesnika koji nisu bijele rase (vidjeti dio 5.1).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hiperkalijemija: kao i kod ostalih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, tijekom liječenja lijekom Aprovel može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako je prisutna oštećena bubrežna funkcija, izražena proteinurija zbog dijabetičke bubrežne bolesti i/ili zatajenje srca. Preporučuje se česta kontrola serumskog kalija u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Hipoglikemija: Aprovel može izazvati hipoglikemiju, osobito u bolesnika sa šećernom bolešću. U bolesnika liječenih inzulinom ili antidijabeticima potrebno je razmotriti odgovarajuću kontrolu glukoze u krvi; kada je to indicirano, može biti potrebno prilagoditi doze inzulina ili antidijabetika (vidjeti dio 4.5).

Intestinalni angioedem:

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući lijek Aprovel (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Aprovel i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne povlačenje simptoma.

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka Aprovel (vidjeti dio 4.5).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Aprovel.

Općenito: u bolesnika u kojih vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, koji utječu na taj sustav, povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.5). Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Kao što je zapaženo kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, irbesartan i ostali antagonisti angiotenzina očigledno su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niskog renina u populaciji hipertoničara crne rase (vidjeti dio 5.1).

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s utvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Pedijatrijska populacija: irbesartan je ispitivan u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 do 16 godina, ali trenutni podaci nisu dostatni da bi podržali proširenje primjene na djecu, sve dok ne budu dostupni dodatni podaci (vidjeti dio 4.8, 5.1 i 5.2).

Pomoćne tvari:

Aprovel 75 mg tableta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Aprovel 75 mg tableta sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Diuretici i drugi antihipertenzivni lijekovi: drugi antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivni učinak irbesartana. Aprovel se, međutim, pokazao sigurnim za primjenu s ostalim antihipertenzivnim lijekovima poput beta blokatora, dugodjelujućih blokatora kalcijevih kanala i tiazida. Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije lijekom Aprovel (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitori: podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nadomjesci kalija i diuretici koji štede kalij: na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili ostalih lijekova koji mogu povećati serumsku razinu kalija (npr. heparin) može izazvati porast serumskog kalija te se, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima prijavljen je reverzibilan porast koncentracije serumskog litija i njegove toksičnosti. Do sada su vrlo rijetko prijavljeni slični učinci s irbesartanom. Ta se kombinacija, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljiva kontrola serumске razine litija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim NSAIL) moguć je oslabljeni antihipertenzivni učinak.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na primjeren način hidrirati te na početku primjene istodobne terapije treba kontrolirati bubrežnu funkciju, kao i periodički nakon toga.

Repaglinid: irbesartan može inhibirati prijenosnik organskih aniona 1B1 (OATP1B1). U kliničkom je ispitivanju prijavljeno da je irbesartan povećao 1,8 puta vrijednost C_{max} i 1,3 puta vrijednost AUC-a repaglinida (supstrata OATP1B1) kada se primjenjivao 1 sat prije repaglinida. U drugom ispitivanju nisu prijavljene relevantne farmakokinetičke interakcije kada su se dva lijeka primjenjivala istodobno. Stoga, možda će biti potrebna prilagodba doze antidijabetika kao što je repaglinid (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: u kliničkim ispitivanjima hidroklorotiazid nije utjecao na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u

manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu ispitivani učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Farmakokinetika digoksina nije se promijenila kod istodobne primjene irbesartana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirano je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja nisu bili dostatni za donošenje zaključaka. Manji porast rizika, međutim, ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te, ako je to primjereno, uvesti drugu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako je došlo do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka Aprovel tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s ustanovljenim boljim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuju li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na štakorima pokazali su da se irbesartan ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Primjena irbesartana nije utjecala na plodnost ispitivanih štakora i njihovog potomstva, do doza koje su inducirale prve znakove parentalne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, irbesartan ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom terapije mogu pojaviti omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovali bolesnici s hipertenzijom, ukupna incidencija štetnih događaja nije se razlikovala između skupine koja je uzimala irbesartan (56,2%) i placebo skupine (56,5%). Prekid terapije zbog određenih kliničkih ili laboratorijskih štetnih događaja bio je manje čest u bolesnika liječenih irbesartanom (3,3%) nego u skupini bolesnika koji su primali placebo (4,5%). Incidencija štetnih događaja nije bila povezana s dozom (unutar preporučenog raspona doza), spolom, dobi, rasom ni trajanjem liječenja.

U bolesnika koji boluju od hipertenzije i šećerne bolesti s mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom prijavljene su ortostatska omaglica i ortostatska hipotenzija u njih 0,5%, dakle manje često, ali s većom učestalošću nego kod placeba.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u placebo kontroliranim ispitivanjima, u kojima je 1965 hipertenzivnih bolesnika primalo irbesartan. Pojmovi označeni zvjezdicom (*) odnose se na nuspojave koje su dodatno prijavljene u više od 2% dijabetičkih hipertenzivnih bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega i manifestnom proteinurijom i to češće nego kod placeba.

Učestalost nuspojava u nastavku teksta definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Također su navedene dodatne nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, a proizlaze iz spontanog prijavljivanja.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: anemija, trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija, anafilaktička reakcija, anafilaktički šok

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hiperkalijemija, hipoglikemija

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, ortostatska omaglica*

Nepoznato: vrtoglavica, glavobolja

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus

Srčani poremećaji

Manje često: tahikardija

Krvožilni poremećaji

Često: ortostatska hipotenzija*

Manje često: crvenilo praćeno osjećajem vrućine

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: kašalj

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina/povraćanje
Manje često: proljev, dispepsija/žgaravica
Rijetko: intestinalni angioedem
Nepoznato: disgeuzija

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: žutica
Nepoznato: hepatitis, abnormalna funkcija jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: leukocitoklastični vaskulitis

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mišićno-koštana bol*
Nepoznato: artralgiya, mialgiya (u nekim slučajevima povezana s povećanom koncentracijom kreatin kinaze u plazmi), grčevi mišića

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: oštećena funkcija bubrega, uključujući slučajeve zatajenja bubrega u rizičnoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: seksualna disfunkcija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor
Manje često: bol u prsištu

Pretrage

Vrlo često: hiperkalijemija* se javljala češće u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih irbesartanom nego u skupini koja je primala placebo. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom, mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila u 29,4% bolesnika koji su primali 300 mg irbesartana i u 22% bolesnika u placebo skupini. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila u 46,3% bolesnika koji su primali irbesartan te u 26,3% bolesnika u placebo skupini.

Često: zabilježen je značajan porast kreatin kinaze u plazmi (1,7%) u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Niti jedan od tih slučajeva nije povezan s poremećajima mišićno-koštanog sustava koje je bilo moguće utvrditi.

Smanjenje razine hemoglobina*, koje nije bilo klinički značajno, zabilježeno je u 1,7% hipertenzivnih bolesnika s uznapredovalom dijabetičkom bubrežnom bolešću koji su primali irbesartan.

Pedijatrijska populacija

U trotjednoj dvostruko slijepoj fazi randomiziranog kliničkog ispitivanja u koju je bilo uključeno 318 djece i adolescenata s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina pojavile su se sljedeće nuspojave: glavobolja (7,9%), hipotenzija (2,2%), omaglica (1,9%), kašalj (0,9%). U otvorenom razdoblju ovoga ispitivanja, u trajanju od 26 tjedana, najčešće opažene laboratorijske abnormalnosti bile su povećana koncentracija kreatinina (6,5%) i povišene vrijednosti CK u 2% djece koja su primila lijek.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Iskustvo je pokazalo da nije bilo toksičnog djelovanja irbesartana u odraslih ljudi koji su bili izloženi dozama do 900 mg/dan tijekom 8 tjedana. Najčešće očekivane manifestacije predoziranja su hipotenzija i tahikardija. Zbog predoziranja može se pojaviti i bradikardija. Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom Aprovel. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti potporno i simptomatsko. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja i/ili lavazu želuca. Za liječenje predoziranja može biti koristan aktivni ugljen. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti.
ATK oznaka: C09C A04

Mehanizam djelovanja

Irbesartan je snažan, oralno aktivan, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT₁ receptorom, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama irbesartan ne utječe značajno na razinu serumskog kalija. Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji stvara angiotenzin-II te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

Klinička djelotvornost

Hipertenzija

Irbesartan snižava krvni tlak uz minimalne promjene srčanog ritma. Sniženje krvnog tlaka ovisno je o dozi pri doziranju jedanput na dan, s tendencijom prema platou pri dozama većim od 300 mg. Doze od 150-300 mg jedanput na dan smanjuju krvni tlak u ležećem ili sjedećem položaju u vrijeme najniže koncentracije u krvi (to jest 24 sata nakon uzimanja doze) i to u prosjeku za 8-13/5-8 mmHg (sistolički/dijastolički) više od placeba.

Najveće sniženje tlaka postiže se unutar 3-6 sati nakon primjene, a učinak sniženog tlaka održava se najmanje 24 sata. U 24 sata snižavanje krvnog tlaka bilo je 60-70% vršnog dijastoličkog i sistoličkog odgovora pri preporučenim dozama. Jednokratno dnevno doziranje od 150 mg tijekom 24 sata pokazuje najniži i prosječni terapijski odgovor sličan doziranju iste ukupne doze dva puta na dan.

Učinak lijeka Aprovel na snižavanje krvnog tlaka vidljiv je unutar 1-2 tjedna, s maksimalnim učinkom nakon 4-6 tjedana od početka terapije. Antihipertenzivni učinci održani su tijekom dugotrajnog liječenja. Nakon prekida liječenja, krvni tlak se postupno vraća na početne vrijednosti. Nije zabilježena pojava veće (*rebound*) hipertenzije.

Učinci irbesartana i tiazidskih diuretika na snižavanje krvnog tlaka su aditivni. U bolesnika u kojih irbesartan u monoterapiji nedostavno kontrolira krvni tlak dodavanje male doze hidroklorotiazida (12,5 mg) jedanput na dan za ishod ima dodatno snižavanje krvnog tlaka, korigirano za placebo, u vrijeme najniže koncentracije u krvi od 7-10/3-6 mmHg (sistolički/dijastolički).

Dob i spol ne utječu na djelotvornost lijeka Aprovel. Kao što je to slučaj s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, hipertenzivni bolesnici crne rase slabije reagiraju na monoterapiju irbesartanom. Kada se irbesartan daje istodobno s niskom dozom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), antihipertenzivni odgovor u bolesnika crne rase sličan je onome u pripadnika bijele rase.

Nema klinički važnog učinka na mokraćnu kiselinu u serumu niti na urinarno izlučivanje mokraćne kiseline.

Pedijatrijska populacija

Smanjenje krvnog tlaka ispitivano je tijekom tri tjedna pri primjeni ciljanih titriranih doza od 0,5 mg/kg (niska doza), 1,5 mg/kg (srednja doza) i 4,5 mg/kg (visoka doza) irbesartana u 318 djece i adolescenata s hipertenzijom ili rizikom od hipertenzije (šećerna bolest, hipertenzija u povijesti bolesti obitelji) u dobi od 6 do 16 godina. Nakon tri tjedna srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti za primarnu varijablu djelotvornosti, sistolički krvni tlak u sjedećem položaju kod najniže koncentracije u krvi (SjSKT), iznosila je 11,7 mmHg (niska doza), 9,3 mmHg (srednja doza) i 13,2 mmHg (visoka doza). Nije zapažena značajna razlika između doza. Prilagođena srednja vrijednost promjene dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju (SjDKT) u „najnižoj točki djelovanja“ bila je sljedeća: 3,8 mmHg (niska doza), 3,2 mmHg (srednja doza) i 5,6 mmHg (visoka doza). Tijekom sljedeća dva tjedna kada su bolesnici ponovo randomizirani ili na lijek ili na placebo, bolesnici na placebo imali su porast od 2,4 i 2,0 mmHg za SjSKT i SjDKT, u usporedbi s promjenom od +0,1 i -0,3 mmHg u bolesnika na svim dozama irbesartana (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 s bubrežnom bolešću

Kliničko ispitivanje „Ispitivanje irbesartana u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom“ (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT*) pokazuje da irbesartan smanjuje progresiju bubrežne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom. IDNT je bilo dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje morbiditeta i mortaliteta u kojem su uspoređivani Aprovel, amlodipin i placebo. U 1715 hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, proteinurijom ≥ 900 mg/dan i serumskim kreatininom u rasponu od 1,0 do 3,0 mg/dl ispitivan je dugotrajan učinak lijeka Aprovel (prosječno 2,6 godina) na progresiju bubrežne bolesti i svih uzroka mortaliteta. Bolesnici su titrirani od 75 mg do doze održavanja od 300 mg lijeka Aprovel, od 2,5 mg do 10 mg amlodipina ili placeba do granice podnošljivosti.

Bolesnici u svim liječenim skupinama obično su uzimali između 2 i 4 antihipertenzivna lijeka (npr. diuretike, beta blokatore, alfa blokatore) kako bi postigli unaprijed definirani krvni tlak od $\leq 135/85$ mmHg ili smanjenje sistoličkog tlaka za 10 mmHg ako je početna vrijednost bila > 160 mmHg. U skupini koja je primala placebo 60% bolesnika postiglo je ciljni krvni tlak dok je ta vrijednost bila 76% u skupini koja je primala irbesartan, odnosno 78% u skupini koja je primala amlodipin. Irbesartan značajno snižava relativni rizik u primarnoj kombiniranoj mjeri ishoda udvostručavanja serumskog kreatinina, terminalne faze bubrežne bolesti ili svih uzroka mortaliteta. Približno 33% bolesnika u irbesartan skupini dostiglo je primarnu složenu mjeru ishoda ispitivanja za bubrežnu bolest, u usporedbi sa 39% u placebo i 41% u amlodipin skupini [smanjenje relativnog rizika za 20% u odnosu na placebo ($p=0,024$) i smanjenje relativnog rizika za 23% u usporedbi s amlodipinom ($p=0,006$)]. Kad su se analizirale individualne komponente primarne mjere ishoda, nisu

zabilježeni učinci na sve uzroke smrtnosti, dok je zabilježen pozitivan trend u smanjenju terminalne faze bubrežne bolesti i značajno smanjenje u udvostručavanju serumskog kreatinina.

Za učinak liječenja ocjenjivane su podskupine prema spolu, rasi, dobi, trajanju šećerne bolesti, početnom krvnom tlaku, serumskom kreatininu i brzini izlučivanja albumina. U podskupinama žena i pripadnika crne rase, koji su činili 32% odnosno 26% ukupne populacije u ispitivanju, nisu bili vidljivi povoljni učinci na bubrege, premda to intervali pouzdanosti nisu isključivali. Za sekundarnu mjeru ishoda ispitivanja, fatalne i nefatalne kardiovaskularne događaje, u sveukupnoj ispitivanoj populaciji nije bilo razlika između tri skupine, iako je zabilježena povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda u žena i smanjena incidencija nefatalnog infarkta miokarda u muškaraca u skupini koja je primala irbesartan u odnosu na onu koja je primala placebo. Povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara zabilježena je u žena iz skupine koja je primala irbesartan u odnosu na skupinu koja je primala amlodipin, dok je u sveukupnoj populaciji hospitalizacija zbog srčanog zatajenja bila smanjena. Međutim nije pronađeno odgovarajuće objašnjenje ovih nalaza u žena.

Kliničko ispitivanje „Učinak irbesartana na mikroalbuminuriju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (IRMA 2)“ pokazuje da 300 mg irbesartana odgađa progresiju do izražene proteinurije u bolesnika s mikroalbuminurijom. IRMA 2 bilo je placebo kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje morbiditeta u 590 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, mikroalbuminurijom (30-300 mg/dan) i normalnom bubrežnom funkcijom (serumski kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl u muškaraca i $< 1,1$ mg/dl u žena). U ispitivanju su ispitivani dugotrajni učinci (2 godine) lijeka Aprovel na progresiju klinički izražene proteinurije (brzina izlučivanja albumina u mokraću > 300 mg/dan i porast u vrijednostima brzine izlučivanja albumina u mokraću od najmanje 30% u odnosu na početne vrijednosti). Unaprijed definirani ciljni krvni tlak bio je $\leq 135/85$ mmHg. Dodatni antihipertenzivi (isključujući ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala) dodavani su prema potrebi kako bi se postigao ciljni krvni tlak. Dok je sličan krvni tlak postignut u svim ispitivanim skupinama, manje bolesnika u skupini koja je primala 300 mg irbesartana (5,2%) dostiglo je mjeru ishoda manifestne proteinurije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (14,9%) ili na skupinu koja je primala 150 mg irbesartana (9,7%), pokazujući smanjenje relativnog rizika za 70% pri primjeni veće doze u odnosu na placebo ($p=0,0004$). Pridruženo poboljšanje brzine glomerularne filtracije nije zabilježeno tijekom prva tri mjeseca liječenja. Smanjenje progresije kliničke proteinurije bilo je vidljivo nakon tri mjeseca i nastavilo se tijekom 2 godine. Regresija do normoalbuminurije (< 30 mg/dan) bila je češća u skupini koja je primala lijek Aprovel u dozi od 300 mg (34%) nego u skupini koja je primala placebo (21%).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su

numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene irbesartan se dobro apsorbira: ispitivanja apsolutne bioraspoloživosti pokazala su vrijednosti od približno 60-80%. Istodobno uzimanje s hranom ne utječe značajno na bioraspoloživost irbesartana.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 96%, s neznatnim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije iznosi 53-93 litre.

Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene ^{14}C irbesartana, 80-85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidnom konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). *In vitro* ispitivanja upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450, dok izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

Linearnost/nelinearnost

Irbesartan pokazuje linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi pri rasponu doza od 10 do 600 mg. Zabilježen je neproporcionalan porast u oralnoj apsorpciji pri dozama većima od 600 mg (doza dvostruko veća od maksimalne preporučene doze), ali mehanizam ovoga je nepoznat. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 1,5 do 2 sata nakon peroralne primjene. Ukupni tjelesni klirens iznosi 157–176 ml/min, a bubrežni klirens 3–3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11-15 sati. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana (< 20%) zabilježeno je u plazmi nakon primjene opetovanih doza jedanput na dan. U ispitivanju su zabilježene nešto veće koncentracije irbesartana u plazmi u hipertenzivnih bolesnika. Međutim, nije bilo razlika što se tiče poluvijeka i nakupljanja irbesartana. Stoga nije potrebna prilagodba doze u žena. Vrijednosti AUC i $C_{\max}$ irbesartana također su bile nešto veće u starijih ispitanika (≥ 65 godina) u usporedbi s mlađima (18-40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. Stoga nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili i.v. primjene ^{14}C irbesartana, približno 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika irbesartana proučavana je tijekom 4 tjedna u 23 djece s hipertenzijom, nakon primjene jednokratne i višekratnih dnevnih doza (2 mg/kg) do maksimalne dnevne doze od 150 mg irbesartana. Od 23 djece, rezultati farmakokinetike za 21 dijete mogli su se usporediti s farmakokinetikom u odraslih (12 djece u dobi iznad 12 godina i 9 djece u dobi od 6 do 12 godina). Rezultati su pokazali da su $C_{\max}$, AUC i brzine klirensa usporedivi s onima uočenim u odraslih bolesnika koji su uzimali 150 mg irbesartana na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana u plazmi (18%) opaženo je nakon ponovljenog doziranja jedanput dnevno.

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije bilo znakova abnormalne sistemske toksičnosti niti toksičnosti za ciljni organ pri klinički relevantnim dozama. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, velike doze irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan u štakora i ≥ 100 mg/kg/dan u makaki majmuna) uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Pri vrlo visokim dozama (≥ 500 mg/kg/dan) irbesartan je izazvao degenerativne promjene na bubrezima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) u štakora i makaki majmuna, što se smatra posljedicom hipotenzivnih učinaka lijeka koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazvao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica (u štakora pri dozi od ≥ 90 mg/kg/dan, u makaki majmuna pri dozi od ≥ 10 mg/kg/dan). Sve navedene promjene uzrokovane su farmakološkim djelovanjem irbesartana. Nije izgledno da je, pri terapijskim dozama irbesartana u ljudi, hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih stanica od bilo kakve važnosti.

Nije bilo znakova mutagenosti, klastogenosti ni kancerogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u istraživanjima na mužjacima i ženama štakora, čak ni pri oralnim dozama irbesartana koje su uzrokovale određenu parentalnu toksičnost (doze od 50 do 650 mg/kg/dnevno), uključujući mortalitet pri najvišim dozama. Nije zabilježen značajan utjecaj na broj žutih tijela, broj implantacija niti broj živih fetusa. Irbesartan nije utjecao na preživljenje, razvoj ni reprodukciju potomstva. Istraživanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežnog pelvisa, hidroureter ili supkutani edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Pobačaj ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost kod majke, uključujući i smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ni kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
laktoza hidrat
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
kukuruzni škrob, prethodno geliran
poloksamer 188

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija s 14 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 28 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 56 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 98 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 56 x 1 tabletom u PVC/PVDC/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/046/001-003

EU/1/97/046/010

EU/1/97/046/013

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 1997.

Datum posljednje obnove: 27. kolovoza 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Aprovel 150 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 150 mg irbesartana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 30,75 mg laktoze hidrata po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna, ovalna tableta, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2772 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aprovel je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Također je indiciran za liječenje bubrežne bolesti u odraslih bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolešću tipa 2 u sklopu antihipertenzivne terapije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena preporučena početna doza i doza održavanja iznosi 150 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Doza od 150 mg lijeka Aprovel jedanput na dan općenito osigurava bolju kontrolu krvnog tlaka u razdoblju od 24 sata nego doza od 75 mg. Međutim, u bolesnika na hemodijalizi i u bolesnika starijih od 75 godina može se razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg.

U bolesnika u kojih se bolest ne može dostatno kontrolirati dozom od 150 mg jedanput na dan, doza lijeka Aprovel može se povećati na 300 mg ili se mogu dodati drugi antihipertenzivi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Pokazalo se da dodavanje diuretika poput hidroklorotiazida ostvaruje aditivan učinak s lijekom Aprovel (vidjeti dio 4.5).

U hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenje treba započeti sa 150 mg irbesartana jedanput na dan i dozu titrirati do 300 mg jedanput na dan, što je doza održavanja koja se preporučuje za liječenje bubrežne bolesti.

Dokaz koristi lijeka Aprovel na bubrežnu funkciju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 zasniva se na ispitivanjima u kojima se irbesartan prema potrebi uzimao kao dopuna ostaloj antihipertenzivnoj terapiji za postizanje ciljnog krvnog tlaka (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika na hemodijalizi treba razmotriti započinjanje liječenja nižom početnom dozom od 75 mg (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Starije osobe

Iako za bolesnike starije od 75 godina treba razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, dozu obično nije potrebno prilagoditi u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Aprovel u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Istodobna primjena lijeka Aprovel s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Smanjenje intravaskularnog volumena: simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika sa hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog snažne diuretske terapije, restriktivne dijeta sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije primjene lijeka Aprovel.

Renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu. Iako to još nije potvrđeno za Aprovel, sličan učinak može se očekivati s antagonistima receptora angiotenzina II.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad Aprovel uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati serumske razine kalija i kreatinina. Nema iskustava s primjenom lijeka Aprovel u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Hipertenzivni bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću: učinak irbesartana na događaje povezane s bubrežima i kardiovaskularnim sustavom nije bio ujednačen u svim podskupinama u analizi rezultata ispitivanja bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću. Posebice je bio slabije izražen u žena i bolesnika koji nisu bijele rase (vidjeti dio 5.1).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS): postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hiperkalijemija: kao i kod ostalih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, tijekom liječenja lijekom Aprovel može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako je prisutna oštećena bubrežna funkcija, izražena proteinurija zbog dijabetičke bubrežne bolesti i/ili zatajenje srca. Preporučuje se česta kontrola serumskog kalija u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Hipoglikemija: Aprovel može izazvati hipoglikemiju, osobito u bolesnika sa šećernom bolešću. U bolesnika liječenih inzulinom ili antidijabeticima potrebno je razmotriti odgovarajuću kontrolu glukoze u krvi; kada je to indicirano, može biti potrebno prilagoditi doze inzulina ili antidijabetika (vidjeti dio 4.5).

Intestinalni angioedem:

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući lijek Aprovel (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Aprovel i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne povlačenje simptoma.

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka Aprovel (vidjeti dio 4.5).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Aprovel.

Općenito: u bolesnika u kojih vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, koji utječu na taj sustav, povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.5). Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Kao što je zapaženo kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, irbesartan i ostali antagonisti angiotenzina očigledno su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niskog renina u populaciji hipertoničara crne rase (vidjeti dio 5.1).

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s utvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Pedijatrijska populacija: irbesartan je ispitivan u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 do 16 godina, ali trenutni podaci nisu dostatni da bi podržali proširenje primjene na djecu, sve dok ne budu dostupni dodatni podaci (vidjeti dio 4.8, 5.1 i 5.2).

Pomoćne tvari:

Aprovel 150 mg tableta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Aprovel 150 mg tableta sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Diuretici i drugi antihipertenzivni lijekovi: drugi antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivni učinak irbesartana. Aprovel se, međutim, pokazao sigurnim za primjenu s ostalim antihipertenzivnim lijekovima poput beta blokatora, dugodjelujućih blokatora kalcijevih kanala i tiazida. Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije lijekom Aprovel (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitori: podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nadomjesci kalija i diuretici koji štede kalij: na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili ostalih lijekova koji mogu povećati serumsku razinu kalija (npr. heparin) može izazvati porast serumskog kalija te se, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima prijavljen je reverzibilan porast koncentracije serumskog litija i njegove toksičnosti. Do sada su vrlo rijetko prijavljeni slični učinci s irbesartanom. Ta se kombinacija, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljiva kontrola serumске razine litija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim NSAIL) moguć je oslabljeni antihipertenzivni učinak.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na primjeren način hidrirati te na početku primjene istodobne terapije treba kontrolirati bubrežnu funkciju, kao i periodički nakon toga.

Repaglinid: irbesartan može inhibirati prijenosnik organskih aniona 1B1 (OATP1B1). U kliničkom je ispitivanju prijavljeno da je irbesartan povećao 1,8 puta vrijednosti C_{max} i 1,3 puta vrijednost AUC-a repaglinida (supstrata OATP1B1) kada se primjenjivao 1 sat prije repaglinida. U drugom ispitivanju nisu prijavljene relevantne farmakokinetičke interakcije kada su se dva lijeka primjenjivala istodobno. Stoga, možda će biti potrebna prilagodba doze antidijabetika kao što je repaglinid (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: u kliničkim ispitivanjima hidroklorotiazid nije utjecao na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke

interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu ispitivani učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Farmakokinetika digoksina nije se promijenila kod istodobne primjene irbesartana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirano je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja nisu bili dostatni za donošenje zaključaka. Manji porast rizika, međutim, ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te, ako je to primjereno, uvesti drugu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako je došlo do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka Aprovel tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s ustanovljenim boljim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuju li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na štakorima pokazali su da se irbesartan ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Primjena irbesartana nije utjecala na plodnost ispitivanih štakora i njihovog potomstva, do doza koje su inducirale prve znakove parentalne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, irbesartan ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom terapije mogu pojaviti omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovali bolesnici s hipertenzijom, ukupna incidencija štetnih događaja nije se razlikovala između skupine koja je uzimala irbesartan

(56,2%) i placebo skupine (56,5%). Prekid terapije zbog određenih kliničkih ili laboratorijskih štetnih događaja bio je manje čest u bolesnika liječenih irbesartanom (3,3%) nego u skupini bolesnika koji su primali placebo (4,5%). Incidencija štetnih događaja nije bila povezana s dozom (unutar preporučenog raspona doza), spolom, dobi, rasom ni trajanjem liječenja.

U bolesnika koji boluju od hipertenzije i šećerne bolesti s mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom prijavljene su ortostatska omaglica i ortostatska hipotenzija u njih 0,5%, dakle manje često, ali s većom učestalošću nego kod placeba.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u placebom kontroliranim ispitivanjima, u kojima je 1965 hipertenzivnih bolesnika primalo irbesartan. Pojmovi označeni zvjezdicom (*) odnose se na nuspojave koje su dodatno prijavljene u više od 2% dijabetičkih hipertenzivnih bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega i manifestnom proteinurijom i to češće nego kod placeba.

Učestalost nuspojava u nastavku teksta definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Također su navedene dodatne nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, a proizlaze iz spontanog prijavljivanja.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: anemija, trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija, anafilaktička reakcija, anafilaktički šok

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hiperkalijemija, hipoglikemija

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, ortostatska omaglica*

Nepoznato: vrtoglavica, glavobolja

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus

Srčani poremećaji

Manje često: tahikardija

Krvožilni poremećaji

Često: ortostatska hipotenzija*

Manje često: crvenilo praćeno osjećajem vrućine

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: kašalj

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina/povraćanje
Manje često: proljev, dispepsija/žgaravica
Rijetko: intestinalni angioedem
Nepoznato: disgeuzija

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: žutica
Nepoznato: hepatitis, abnormalna funkcija jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: leukocitoklastični vaskulitis

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mišićno-koštana bol*
Nepoznato: artralgiya, mialgiya (u nekim slučajevima povezana s povećanom koncentracijom kreatin kinaze u plazmi), grčevi mišića

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: oštećena funkcija bubrega, uključujući slučajeve zatajenja bubrega u rizičnoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: seksualna disfunkcija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor
Manje često: bol u prsištu

Pretrage

Vrlo često: hiperkalijemija* se javljala češće u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih irbesartanom nego u skupini koja je primala placebo. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom, mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila u 29,4% bolesnika koji su primali 300 mg irbesartana i u 22% bolesnika u placebo skupini. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila u 46,3% bolesnika koji su primali irbesartan te u 26,3% bolesnika u placebo skupini.

Često: zabilježen je značajan porast kreatin kinaze u plazmi (1,7%) u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Niti jedan od tih slučajeva nije povezan s poremećajima mišićno-koštanog sustava koje je bilo moguće utvrditi. Smanjenje razine hemoglobina*, koje nije bilo klinički značajno, zabilježeno je u 1,7% hipertenzivnih bolesnika s uznapredovalom dijabetičkom bubrežnom bolešću koji su primali irbesartan.

Pedijatrijska populacija

U trotjednoj dvostruko slijepoj fazi randomiziranog kliničkog ispitivanja u koju je bilo uključeno 318 djece i adolescenata s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina pojavile su se sljedeće nuspojave: glavobolja (7,9%), hipotenzija (2,2%), omaglica (1,9%), kašalj (0,9%). U otvorenom razdoblju ovoga

ispitivanja, u trajanju od 26 tjedana, najčešće opažene laboratorijske abnormalnosti bile su povećana koncentracija kreatinina (6,5%) i povišene vrijednosti CK u 2% djece koja su primila lijek.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iskustvo je pokazalo da nije bilo toksičnog djelovanja irbesartana u odraslih ljudi koji su bili izloženi dozama do 900 mg/dan tijekom 8 tjedana. Najčešće očekivane manifestacije predoziranja su hipotenzija i tahikardija. Zbog predoziranja može se pojaviti i bradikardija. Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom Aprovel. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti potporno i simptomatsko. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja i/ili lavazu želuca. Za liječenje predoziranja može biti koristan aktivni ugljen. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti.
ATK oznaka: C09C A04

Mehanizam djelovanja

Irbesartan je snažan, oralno aktivan, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT₁ receptorom, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama irbesartan ne utječe značajno na razinu serumskog kalija. Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji stvara angiotenzin-II te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

Klinička djelotvornost

Hipertenzija

Irbesartan snižava krvni tlak uz minimalne promjene srčanog ritma. Sniženje krvnog tlaka ovisno je o dozi pri doziranju jedanput na dan, s tendencijom prema platou pri dozama većim od 300 mg. Doze od 150-300 mg jedanput na dan smanjuju krvni tlak u ležećem ili sjedećem položaju u vrijeme najniže koncentracije u krvi (to jest 24 sata nakon uzimanja doze) i to u prosjeku za 8-13/5-8 mmHg (sistolčki/dijastolički) više od placeba.

Najveće sniženje tlaka postiže se unutar 3-6 sati nakon primjene, a učinak sniženog tlaka održava se najmanje 24 sata. U 24 sata snižavanje krvnog tlaka bilo je 60-70% vršnog dijastoličkog i sistoličkog odgovora pri preporučenim dozama. Jednokratno dnevno doziranje od 150 mg tijekom 24 sata pokazuje najniži i prosječni terapijski odgovor sličan doziranju iste ukupne doze dva puta na dan.

Učinak lijeka Aprovel na snižavanje krvnog tlaka vidljiv je unutar 1-2 tjedna, s maksimalnim učinkom nakon 4-6 tjedana od početka terapije. Antihipertenzivni učinci održani su tijekom dugotrajnog liječenja. Nakon prekida liječenja, krvni tlak se postupno vraća na početne vrijednosti. Nije zabilježena pojava veće (*rebound*) hipertenzije.

Učinci irbesartana i tiazidskih diuretika na snižavanje krvnog tlaka su aditivni. U bolesnika u kojih irbesartan u monoterapiji nedostavno kontrolira krvni tlak dodavanje male doze hidroklorotiazida (12,5 mg) jedanput na dan za ishod ima dodatno snižavanje krvnog tlaka, korigirano za placebo, u vrijeme najniže koncentracije u krvi od 7-10/3-6 mmHg (sistolčki/dijastolčki).

Dob i spol ne utječu na djelotvornost lijeka Aprovel. Kao što je to slučaj s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, hipertenzivni bolesnici crne rase slabije reagiraju na monoterapiju irbesartanom. Kada se irbesartan daje istodobno s niskom dozom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), antihipertenzivni odgovor u bolesnika crne rase sličan je onome u pripadnika bijele rase.

Nema klinički važnog učinka na mokraćnu kiselinu u serumu niti na urinarno izlučivanje mokraćne kiseline.

Pedijatrijska populacija

Smanjenje krvnog tlaka ispitivano je tijekom tri tjedna pri primjeni ciljanih titriranih doza od 0,5 mg/kg (niska doza), 1,5 mg/kg (srednja doza) i 4,5 mg/kg (visoka doza) irbesartana u 318 djece i adolescenata s hipertenzijom ili rizikom od hipertenzije (šećerna bolest, hipertenzija u povijesti bolesti obitelji) u dobi od 6 do 16 godina. Nakon tri tjedna srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti za primarnu varijablu djelotvornosti, sistolčki krvni tlak u sjedećem položaju kod najniže koncentracije u krvi (SjSKT), iznosila je 11,7 mmHg (niska doza), 9,3 mmHg (srednja doza) i 13,2 mmHg (visoka doza). Nije zapažena značajna razlika između doza. Prilagođena srednja vrijednost promjene dijastolčkog krvnog tlaka u sjedećem položaju (SjDKT) u „najnižoj točki djelovanja“ bila je sljedeća: 3,8 mmHg (niska doza), 3,2 mmHg (srednja doza) i 5,6 mmHg (visoka doza). Tijekom sljedeća dva tjedna kada su bolesnici ponovo randomizirani ili na lijek ili na placebo, bolesnici na placebo imali su porast od 2,4 i 2,0 mmHg za SjSKT i SjDKT, u usporedbi s promjenom od +0,1 i -0,3 mmHg u bolesnika na svim dozama irbesartana (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 s bubrežnom bolešću

Kliničko ispitivanje „Ispitivanje irbesartana u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom“ (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT*) pokazuje da irbesartan smanjuje progresiju bubrežne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom. IDNT je bilo dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje morbiditeta i mortaliteta u kojem su uspoređivani Aprovel, amlodipin i placebo. U 1715 hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, proteinurijom ≥ 900 mg/dan i serumskim kreatininom u rasponu od 1,0 do 3,0 mg/dl ispitivan je dugotrajan učinak lijeka Aprovel (prosječno 2,6 godina) na progresiju bubrežne bolesti i svih uzroka mortaliteta. Bolesnici su titrirani od 75 mg do doze održavanja od 300 mg lijeka Aprovel, od 2,5 mg do 10 mg amlodipina ili placeba do granice podnošljivosti. Bolesnici u svim liječenim skupinama obično su uzimali između 2 i 4 antihipertenzivna lijeka (npr. diuretike, beta blokatore, alfa blokatore) kako bi postigli unaprijed definirani krvni tlak od $\leq 135/85$ mmHg ili smanjenje sistolčkog tlaka za 10 mmHg ako je početna vrijednost bila > 160 mmHg. U skupini koja je primala placebo 60% bolesnika postiglo je ciljni krvni tlak dok je ta vrijednost bila 76% u skupini koja je primala irbesartan, odnosno 78% u skupini koja je primala amlodipin. Irbesartan značajno snižava relativni rizik u primarnoj kombiniranoj mjeri ishoda udvostručavanja serumskog kreatinina, terminalne faze bubrežne bolesti ili svih uzroka mortaliteta. Približno 33% bolesnika u irbesartan skupini dostiglo je primarnu složenu mjeru ishoda ispitivanja za bubrežnu bolest, u usporedbi sa 39% u placebo i 41% u amlodipin skupini [smanjenje relativnog rizika za 20% u odnosu na placebo ($p=0,024$) i smanjenje relativnog rizika za 23% u usporedbi s amlodipinom ($p=0,006$)]. Kad su se analizirale individualne komponente primarne mjere ishoda, nisu zabilježeni učinci na sve uzroke smrtnosti, dok je zabilježen pozitivan trend u smanjenju terminalne faze bubrežne bolesti i značajno smanjenje u udvostručavanju serumskog kreatinina.

Za učinak liječenja ocjenjivane su podskupine prema spolu, rasi, dobi, trajanju šećerne bolesti, početnom krvnom tlaku, serumskom kreatininu i brzini izlučivanja albumina. U podskupinama žena i

pripadnika crne rase, koji su činili 32% odnosno 26% ukupne populacije u ispitivanju, nisu bili vidljivi povoljni učinci na bubrege, premda to intervali pouzdanosti nisu isključivali. Za sekundarnu mjeru ishoda ispitivanja, fatalne i nefatalne kardiovaskularne događaje, u sveukupnoj ispitivanoj populaciji nije bilo razlika između tri skupine, iako je zabilježena povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda u žena i smanjena incidencija nefatalnog infarkta miokarda u muškaraca u skupini koja je primala irbesartan u odnosu na onu koja je primala placebo. Povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara zabilježena je u žena iz skupine koja je primala irbesartan u odnosu na skupinu koja je primala amlodipin, dok je u sveukupnoj populaciji hospitalizacija zbog srčanog zatajenja bila smanjena. Međutim nije pronađeno odgovarajuće objašnjenje ovih nalaza u žena.

Kliničko ispitivanje „Učinak irbesartana na mikroalbuminuriju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (IRMA 2)“ pokazuje da 300 mg irbesartana odgađa progresiju do izražene proteinurije u bolesnika s mikroalbuminurijom. IRMA 2 bilo je placebo kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje morbiditeta u 590 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, mikroalbuminurijom (30-300 mg/dan) i normalnom bubrežnom funkcijom (serumski kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl u muškaraca i $< 1,1$ mg/dl u žena). U ispitivanju su ispitivani dugotrajni učinci (2 godine) lijeka Aprovel na progresiju klinički izražene proteinurije (brzina izlučivanja albumina u mokraću > 300 mg/dan i porast u vrijednostima brzine izlučivanja albumina u mokraću od najmanje 30% u odnosu na početne vrijednosti). Unaprijed definirani ciljni krvni tlak bio je $\leq 135/85$ mmHg. Dodatni antihipertenzivi (isključujući ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala) dodavani su prema potrebi kako bi se postigao ciljni krvni tlak. Dok je sličan krvni tlak postignut u svim ispitivanim skupinama, manje bolesnika u skupini koja je primala 300 mg irbesartana (5,2%) dostiglo je mjeru ishoda manifestne proteinurije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (14,9%) ili na skupinu koja je primala 150 mg irbesartana (9,7%), pokazujući smanjenje relativnog rizika za 70% pri primjeni veće doze u odnosu na placebo ($p=0,0004$). Pridruženo poboljšanje brzine glomerularne filtracije nije zabilježeno tijekom prva tri mjeseca liječenja. Smanjenje progresije kliničke proteinurije bilo je vidljivo nakon tri mjeseca i nastavilo se tijekom 2 godine. Regresija do normoalbuminurije (< 30 mg/dan) bila je češća u skupini koja je primala lijek Aprovel u dozi od 300 mg (34%) nego u skupini koja je primala placebo (21%).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene irbesartan se dobro apsorbira: ispitivanja apsolutne bioraspoloživosti pokazala su vrijednosti od približno 60-80%. Istodobno uzimanje s hranom ne utječe značajno na bioraspoloživost irbesartana.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 96%, s neznatnim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije iznosi 53-93 litre.

Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene ^{14}C irbesartana, 80-85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidnom konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). *In vitro* ispitivanja upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450, dok izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

Linearnost/nelinearnost

Irbesartan pokazuje linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi pri rasponu doza od 10 do 600 mg. Zabilježen je neproporcionalan porast u oralnoj apsorpciji pri dozama većima od 600 mg (doza dvostruko veća od maksimalne preporučene doze), ali mehanizam ovoga je nepoznat. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 1,5 do 2 sata nakon peroralne primjene. Ukupni tjelesni klirens iznosi 157–176 ml/min, a bubrežni klirens 3–3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11-15 sati. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana ($< 20\%$) zabilježeno je u plazmi nakon primjene opetovanih doza jedanput na dan. U ispitivanju su zabilježene nešto veće koncentracije irbesartana u plazmi u hipertenzivnih bolesnika. Međutim, nije bilo razlika što se tiče poluvijeka i nakupljanja irbesartana. Stoga nije potrebna prilagodba doze u žena. Vrijednosti AUC i $C_{\max}$ irbesartana također su bile nešto veće u starijih ispitanika (≥ 65 godina) u usporedbi s mlađima (18-40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. Stoga nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili i.v. primjene ^{14}C irbesartana, približno 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika irbesartana proučavana je tijekom 4 tjedna u 23 djece s hipertenzijom, nakon primjene jednokratne i višekratnih dnevnih doza (2 mg/kg) do maksimalne dnevne doze od 150 mg irbesartana. Od 23 djece, rezultati farmakokinetike za 21 dijete mogli su se usporediti s farmakokinetikom u odraslih (12 djece u dobi iznad 12 godina i 9 djece u dobi od 6 do 12 godina). Rezultati su pokazali da su $C_{\max}$, AUC i brzine klirensa usporedivi s onima uočenim u odraslih bolesnika koji su uzimali 150 mg irbesartana na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana u plazmi (18%) opaženo je nakon ponovljenog doziranja jedanput dnevno.

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije bilo znakova abnormalne sistemske toksičnosti niti toksičnosti za ciljni organ pri klinički relevantnim dozama. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, velike doze irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan u štakora i ≥ 100 mg/kg/dan u makaki majmuna) uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Pri vrlo visokim dozama (≥ 500 mg/kg/dan) irbesartan je izazvao degenerativne promjene na bubrezima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) u štakora i makaki majmuna, što se smatra posljedicom hipotenzivnih učinaka lijeka koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazivao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica (u štakora pri dozi od ≥ 90 mg/kg/dan, u makaki majmuna pri dozi od ≥ 10 mg/kg/dan). Sve navedene promjene uzrokovane su farmakološkim djelovanjem irbesartana. Nije izgledno da je, pri terapijskim dozama irbesartana u ljudi, hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih stanica od bilo kakve važnosti.

Nije bilo znakova mutagenosti, klastogenosti ni kancerogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u istraživanjima na mužjacima i ženjkama štakora, čak ni pri oralnim dozama irbesartana koje su uzrokovale određenu parentalnu toksičnost (doze od 50 do 650 mg/kg/dnevno), uključujući mortalitet pri najvišim dozama. Nije zabilježen značajan utjecaj na broj žutih tijela, broj implantacija niti broj živih fetusa. Irbesartan nije utjecao na preživljenje, razvoj ni reprodukciju potomstva. Istraživanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežnog pelvisa, hidroureter ili supkutani edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Pobačaj ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost kod majke, uključujući i smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ni kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
laktoza hidrat
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
kukuruzni škrob, prethodno geliran
poloksamer 188

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija s 14 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 28 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 56 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 98 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 56 x 1 tabletom u PVC/PVDC/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/046/004-006

EU/1/97/046/011

EU/1/97/046/014

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 1997.

Datum posljednje obnove: 27. kolovoza 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Aprovel 300 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 300 mg irbesartana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 61,50 mg laktoze hidrata po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna, ovalna tableta, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2773 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aprovel je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Također je indiciran za liječenje bubrežne bolesti u odraslih bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolešću tipa 2 u sklopu antihipertenzivne terapije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena preporučena početna doza i doza održavanja iznosi 150 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Doza od 150 mg lijeka Aprovel jedanput na dan općenito osigurava bolju kontrolu krvnog tlaka u razdoblju od 24 sata nego doza od 75 mg. Međutim, u bolesnika na hemodijalizi i u bolesnika starijih od 75 godina može se razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg.

U bolesnika u kojih se bolest ne može dostatno kontrolirati dozom od 150 mg jedanput na dan, doza lijeka Aprovel može se povećati na 300 mg ili se mogu dodati drugi antihipertenzivi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Pokazalo se da dodavanje diuretika poput hidroklorotiazida ostvaruje aditivan učinak s lijekom Aprovel (vidjeti dio 4.5).

U hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenje treba započeti sa 150 mg irbesartana jedanput na dan i dozu titrirati do 300 mg jedanput na dan, što je doza održavanja koja se preporučuje za liječenje bubrežne bolesti.

Dokaz koristi lijeka Aprovel na bubrežnu funkciju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 zasniva se na ispitivanjima u kojima se irbesartan prema potrebi uzimao kao dopuna ostaloj antihipertenzivnoj terapiji za postizanje ciljnog krvnog tlaka (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika na hemodijalizi treba razmotriti započinjanje liječenja nižom početnom dozom od 75 mg (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Starije osobe

Iako za bolesnike starije od 75 godina treba razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, dozu obično nije potrebno prilagoditi u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Aprovel u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Istodobna primjena lijeka Aprovel s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Smanjenje intravaskularnog volumena: simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika sa hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog snažne diuretske terapije, restriksijske dijeta sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije primjene lijeka Aprovel.

Renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu. Iako to još nije potvrđeno za Aprovel, sličan učinak može se očekivati s antagonistima receptora angiotenzina II.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad Aprovel uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati serumske razine kalija i kreatinina. Nema iskustava s primjenom lijeka Aprovel u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Hipertenzivni bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću: učinak irbesartana na događaje povezane s bubrežima i kardiovaskularnim sustavom nije bio ujednačen u svim podskupinama u analizi rezultata ispitivanja bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću. Posebice je bio slabije izražen u žena i bolesnika koji nisu bijele rase (vidjeti dio 5.1).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hiperkalijemija: kao i kod ostalih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, tijekom liječenja lijekom Aprovel može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako je prisutna oštećena bubrežna funkcija, izražena proteinurija zbog dijabetičke bubrežne bolesti i/ili zatajenje srca. Preporučuje se česta kontrola serumskog kalija u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Hipoglikemija: Aprovel može izazvati hipoglikemiju, osobito u bolesnika sa šećernom bolešću. U bolesnika liječenih inzulinom ili antidijabeticima potrebno je razmotriti odgovarajuću kontrolu glukoze u krvi; kada je to indicirano, može biti potrebno prilagoditi doze inzulina ili antidijabetika kad je to indicirano (vidjeti dio 4.5).

Intestinalni angioedem:

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući lijek Aprovel (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Aprovel i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne povlačenje simptoma.

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka Aprovel (vidjeti dio 4.5).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Aprovel.

Općenito: u bolesnika u kojih vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, koji utječu na taj sustav, povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.5). Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Kao što je zapaženo kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, irbesartan i ostali antagonisti angiotenzina očigledno su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niskog renina u populaciji hipertoničara crne rase (vidjeti dio 5.1).

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s utvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Pedijatrijska populacija: irbesartan je ispitivan u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 do 16 godina, ali trenutni podaci nisu dostatni da bi podržali proširenje primjene na djecu, sve dok ne budu dostupni dodatni podaci (vidjeti dio 4.8, 5.1 i 5.2).

Pomoćne tvari:

Aprovel 300 mg tableta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Aprovel 300 mg tableta sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Diuretici i drugi antihipertenzivni lijekovi: drugi antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivni učinak irbesartana. Aprovel se, međutim, pokazao sigurnim za primjenu s ostalim antihipertenzivnim lijekovima poput beta blokatora, dugodjelujućih blokatora kalcijevih kanala i tiazida. Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije lijekom Aprovel (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitori: podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nadomjesci kalija i diuretici koji štede kalij: na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili ostalih lijekova koji mogu povećati serumsku razinu kalija (npr. heparin) može izazvati porast serumskog kalija te se, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima prijavljen je reverzibilan porast koncentracije serumskog litija i njegove toksičnosti. Do sada su vrlo rijetko prijavljeni slični učinci s irbesartanom. Ta se kombinacija, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljiva kontrola serumске razine litija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim NSAIL) moguć je oslabljeni antihipertenzivni učinak.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na primjeren način hidrirati te na početku primjene istodobne terapije treba kontrolirati bubrežnu funkciju, kao i periodički nakon toga.

Repaglinid: irbesartan može inhibirati prijenosnik organskih aniona 1B1 (OATP1B1). U kliničkom je ispitivanju prijavljeno da je irbesartan povećao 1,8 puta vrijednosti C_{max} i 1,3 puta vrijednost AUC-a repaglinida (supstrata OATP1B1) kada se primjenjivao 1 sat prije repaglinida. U drugom ispitivanju nisu prijavljene relevantne farmakokinetičke interakcije kada su se dva lijeka primjenjivala istodobno. Stoga, možda će biti potrebna prilagodba doze antidijabetika kao što je repaglinid (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: u kliničkim ispitivanjima hidroklorotiazid nije utjecao na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke

interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu ispitivani učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Farmakokinetika digoksina nije se promijenila kod istodobne primjene irbesartana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirano je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja nisu bili dostatni za donošenje zaključaka. Manji porast rizika, međutim, ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te, ako je to primjereno, uvesti drugu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako je došlo do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka Aprovel tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s ustanovljenim boljim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuju li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na štakorima pokazali su da se irbesartan ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko ženki (za detalje vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Primjena irbesartana nije utjecala na plodnost ispitivanih štakora i njihovog potomstva, do doza koje su inducirale prve znakove parentalne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, irbesartan ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom terapije mogu pojaviti omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovali bolesnici s hipertenzijom, ukupna incidencija štetnih događaja nije se razlikovala između skupine koja je uzimala irbesartan

(56,2%) i placebo skupine (56,5%). Prekid terapije zbog određenih kliničkih ili laboratorijskih štetnih događaja bio je manje čest u bolesnika liječenih irbesartanom (3,3%) nego u skupini bolesnika koji su primali placebo (4,5%). Incidencija štetnih događaja nije bila povezana s dozom (unutar preporučenog raspona doza), spolom, dobi, rasom ni trajanjem liječenja.

U bolesnika koji boluju od hipertenzije i šećerne bolesti s mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom prijavljene su ortostatska omaglica i ortostatska hipotenzija u njih 0,5%, dakle manje često, ali s većom učestalošću nego kod placeba.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u placebom kontroliranim ispitivanjima, u kojima je 1965 hipertenzivnih bolesnika primalo irbesartan. Pojmovi označeni zvjezdicom (*) odnose se na nuspojave koje su dodatno prijavljene u više od 2% dijabetičkih hipertenzivnih bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega i manifestnom proteinurijom i to češće nego kod placeba.

Učestalost nuspojava u nastavku teksta definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Također su navedene dodatne nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, a proizlaze iz spontanog prijavljivanja.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: anemija, trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija, anafilaktička reakcija, anafilaktički šok

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hiperkalijemija, hipoglikemija

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, ortostatska omaglica*

Nepoznato: vrtoglavica, glavobolja

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus

Srčani poremećaji

Manje često: tahikardija

Krvožilni poremećaji

Često: ortostatska hipotenzija*

Manje često: crvenilo praćeno osjećajem vrućine

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: kašalj

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina/povraćanje
Manje često: proljev, dispepsija/žgaravica
Rijetko: intestinalni angioedem
Nepoznato: disgeuzija

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: žutica
Nepoznato: hepatitis, abnormalna funkcija jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: leukocitoklastični vaskulitis

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mišićno-koštana bol*
Nepoznato: artralgiya, mialgiya (u nekim slučajevima povezana s povećanom koncentracijom kreatin kinaze u plazmi), grčevi mišića

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: oštećena funkcija bubrega, uključujući slučajeve zatajenja bubrega u rizičnoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: seksualna disfunkcija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor
Manje često: bol u prsištu

Pretrage

Vrlo često: hiperkalijemija* se javljala češće u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih irbesartanom nego u skupini koja je primala placebo. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom, mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila u 29,4% bolesnika koji su primali 300 mg irbesartana i u 22% bolesnika u placebo skupini. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila u 46,3% bolesnika koji su primali irbesartan te u 26,3% bolesnika u placebo skupini.

Često: zabilježen je značajan porast kreatin kinaze u plazmi (1,7%) u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Niti jedan od tih slučajeva nije povezan s poremećajima mišićno-koštanog sustava koje je bilo moguće utvrditi. Smanjenje razine hemoglobina*, koje nije bilo klinički značajno, zabilježeno je u 1,7% hipertenzivnih bolesnika s uznapredovalom dijabetičkom bubrežnom bolešću koji su primali irbesartan.

Pedijatrijska populacija

U trojednoj dvostruko slijepoj fazi randomiziranog kliničkog ispitivanja u koju je bilo uključeno 318 djece i adolescenata s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina pojavile su se sljedeće nuspojave: glavobolja (7,9%), hipotenzija (2,2%), omaglica (1,9%), kašalj (0,9%). U otvorenom razdoblju ovoga

ispitivanja, u trajanju od 26 tjedana, najčešće opažene laboratorijske abnormalnosti bile su povećana koncentracija kreatinina (6,5%) i povišene vrijednosti CK u 2% djece koja su primila lijek.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iskustvo je pokazalo da nije bilo toksičnog djelovanja irbesartana u odraslih ljudi koji su bili izloženi dozama do 900 mg/dan tijekom 8 tjedana. Najčešće očekivane manifestacije predoziranja su hipotenzija i tahikardija. Zbog predoziranja može se pojaviti i bradikardija. Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom Aprovel. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti potpuno i simptomatsko. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja i/ili lavazu želuca. Za liječenje predoziranja može biti koristan aktivni ugljen. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti.
ATK oznaka: C09C A04

Mehanizam djelovanja

Irbesartan je snažan, oralno aktivan, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT₁ receptorom, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama irbesartan ne utječe značajno na razinu serumskog kalija. Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji stvara angiotenzin-II te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

Klinička djelotvornost

Hipertenzija

Irbesartan snižava krvni tlak uz minimalne promjene srčanog ritma. Sniženje krvnog tlaka ovisno je o dozi pri doziranju jedanput na dan, s tendencijom prema platou pri dozama većim od 300 mg. Doze od 150-300 mg jedanput na dan smanjuju krvni tlak u ležećem ili sjedećem položaju u vrijeme najniže koncentracije u krvi (to jest 24 sata nakon uzimanja doze) i to u prosjeku za 8-13/5-8 mmHg (sistolčki/dijastolički) više od placeba.

Najveće sniženje tlaka postiže se unutar 3-6 sati nakon primjene, a učinak sniženog tlaka održava se najmanje 24 sata. U 24 sata snižavanje krvnog tlaka bilo je 60-70% vršnog dijastoličkog i sistoličkog odgovora pri preporučenim dozama. Jednokratno dnevno doziranje od 150 mg tijekom 24 sata pokazuje najniži i prosječni terapijski odgovor sličan doziranju iste ukupne doze dva puta na dan.

Učinak lijeka Aprovel na snižavanje krvnog tlaka vidljiv je unutar 1-2 tjedna, s maksimalnim učinkom nakon 4-6 tjedana od početka terapije. Antihipertenzivni učinci održani su tijekom dugotrajnog liječenja. Nakon prekida liječenja, krvni tlak se postupno vraća na početne vrijednosti. Nije zabilježena pojava veće (*rebound*) hipertenzije.

Učinci irbesartana i tiazidskih diuretika na snižavanje krvnog tlaka su aditivni. U bolesnika u kojih irbesartan u monoterapiji nedostavno kontrolira krvni tlak dodavanje male doze hidroklorotiazida (12,5 mg) jedanput na dan za ishod ima dodatno snižavanje krvnog tlaka, korigirano za placebo, u vrijeme najniže koncentracije u krvi od 7-10/3-6 mmHg (sistolčki/dijastolčki).

Dob i spol ne utječu na djelotvornost lijeka Aprovel. Kao što je to slučaj s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, hipertenzivni bolesnici crne rase slabije reagiraju na monoterapiju irbesartanom. Kada se irbesartan daje istodobno s niskom dozom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), antihipertenzivni odgovor u bolesnika crne rase sličan je onome u pripadnika bijele rase.

Nema klinički važnog učinka na mokraćnu kiselinu u serumu niti na urinarno izlučivanje mokraćne kiseline.

Pedijatrijska populacija

Smanjenje krvnog tlaka ispitivano je tijekom tri tjedna pri primjeni ciljanih titriranih doza od 0,5 mg/kg (niska doza), 1,5 mg/kg (srednja doza) i 4,5 mg/kg (visoka doza) irbesartana u 318 djece i adolescenata s hipertenzijom ili rizikom od hipertenzije (šećerna bolest, hipertenzija u povijesti bolesti obitelji) u dobi od 6 do 16 godina. Nakon tri tjedna srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti za primarnu varijablu djelotvornosti, sistolčki krvni tlak u sjedećem položaju kod najniže koncentracije u krvi (SjSKT), iznosila je 11,7 mmHg (niska doza), 9,3 mmHg (srednja doza) i 13,2 mmHg (visoka doza). Nije zapažena značajna razlika između doza. Prilagođena srednja vrijednost promjene dijastolčkog krvnog tlaka u sjedećem položaju (SjDKT) u „najnižoj točki djelovanja“ bila je sljedeća: 3,8 mmHg (niska doza), 3,2 mmHg (srednja doza) i 5,6 mmHg (visoka doza). Tijekom sljedeća dva tjedna kada su bolesnici ponovo randomizirani ili na lijek ili na placebo, bolesnici na placebo imali su porast od 2,4 i 2,0 mmHg za SjSKT i SjDKT, u usporedbi s promjenom od +0,1 i -0,3 mmHg u bolesnika na svim dozama irbesartana (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 s bubrežnom bolešću

Kliničko ispitivanje „Ispitivanje irbesartana u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom“ (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT*) pokazuje da irbesartan smanjuje progresiju bubrežne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom. IDNT je bilo dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje morbiditeta i mortaliteta u kojem su uspoređivani Aprovel, amlodipin i placebo. U 1715 hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, proteinurijom ≥ 900 mg/dan i serumskim kreatininom u rasponu od 1,0 do 3,0 mg/dl ispitivan je dugotrajan učinak lijeka Aprovel (prosječno 2,6 godina) na progresiju bubrežne bolesti i svih uzroka mortaliteta. Bolesnici su titrirani od 75 mg do doze održavanja od 300 mg lijeka Aprovel, od 2,5 mg do 10 mg amlodipina ili placeba do granice podnošljivosti. Bolesnici u svim liječenim skupinama obično su uzimali između 2 i 4 antihipertenzivna lijeka (npr. diuretike, beta blokatore, alfa blokatore) kako bi postigli unaprijed definirani krvni tlak od $\leq 135/85$ mmHg ili smanjenje sistolčkog tlaka za 10 mmHg ako je početna vrijednost bila > 160 mmHg. U skupini koja je primala placebo 60% bolesnika postiglo je ciljni krvni tlak dok je ta vrijednost bila 76% u skupini koja je primala irbesartan, odnosno 78% u skupini koja je primala amlodipin. Irbesartan značajno snižava relativni rizik u primarnoj kombiniranoj mjeri ishoda udvostručavanja serumskog kreatinina, terminalne faze bubrežne bolesti ili svih uzroka mortaliteta. Približno 33% bolesnika u irbesartan skupini dostiglo je primarnu složenu mjeru ishoda ispitivanja za bubrežnu bolest, u usporedbi sa 39% u placebo i 41% u amlodipin skupini [smanjenje relativnog rizika za 20% u odnosu na placebo ($p=0,024$) i smanjenje relativnog rizika za 23% u usporedbi s amlodipinom ($p=0,006$)]. Kad su se analizirale individualne komponente primarne mjere ishoda, nisu zabilježeni učinci na sve uzroke smrtnosti, dok je zabilježen pozitivan trend u smanjenju terminalne faze bubrežne bolesti i značajno smanjenje u udvostručavanju serumskog kreatinina.

Za učinak liječenja ocjenjivane su podskupine prema spolu, rasi, dobi, trajanju šećerne bolesti, početnom krvnom tlaku, serumskom kreatininu i brzini izlučivanja albumina. U podskupinama žena i

pripadnika crne rase, koji su činili 32% odnosno 26% ukupne populacije u ispitivanju, nisu bili vidljivi povoljni učinci na bubrege, premda to intervali pouzdanosti nisu isključivali. Za sekundarnu mjeru ishoda ispitivanja, fatalne i nefatalne kardiovaskularne događaje, u sveukupnoj ispitivanoj populaciji nije bilo razlika između tri skupine, iako je zabilježena povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda u žena i smanjena incidencija nefatalnog infarkta miokarda u muškaraca u skupini koja je primala irbesartan u odnosu na onu koja je primala placebo. Povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara zabilježena je u žena iz skupine koja je primala irbesartan u odnosu na skupinu koja je primala amlodipin, dok je u sveukupnoj populaciji hospitalizacija zbog srčanog zatajenja bila smanjena. Međutim nije pronađeno odgovarajuće objašnjenje ovih nalaza u žena.

Kliničko ispitivanje „Učinak irbesartana na mikroalbuminuriju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (IRMA 2)“ pokazuje da 300 mg irbesartana odgađa progresiju do izražene proteinurije u bolesnika s mikroalbuminurijom. IRMA 2 bilo je placebo kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje morbiditeta u 590 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, mikroalbuminurijom (30-300 mg/dan) i normalnom bubrežnom funkcijom (serumski kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl u muškaraca i $< 1,1$ mg/dl u žena). U ispitivanju su ispitivani dugotrajni učinci (2 godine) lijeka Aprovel na progresiju klinički izražene proteinurije (brzina izlučivanja albumina u mokraću > 300 mg/dan i porast u vrijednostima brzine izlučivanja albumina u mokraću od najmanje 30% u odnosu na početne vrijednosti). Unaprijed definirani ciljni krvni tlak bio je $\leq 135/85$ mmHg. Dodatni antihipertenzivi (isključujući ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala) dodavani su prema potrebi kako bi se postigao ciljni krvni tlak. Dok je sličan krvni tlak postignut u svim ispitivanim skupinama, manje bolesnika u skupini koja je primala 300 mg irbesartana (5,2%) dostiglo je mjeru ishoda manifestne proteinurije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (14,9%) ili na skupinu koja je primala 150 mg irbesartana (9,7%), pokazujući smanjenje relativnog rizika za 70% pri primjeni veće doze u odnosu na placebo ($p=0,0004$). Pridruženo poboljšanje brzine glomerularne filtracije nije zabilježeno tijekom prva tri mjeseca liječenja. Smanjenje progresije kliničke proteinurije bilo je vidljivo nakon tri mjeseca i nastavilo se tijekom 2 godine. Regresija do normoalbuminurije (< 30 mg/dan) bila je češća u skupini koja je primala lijek Aprovel u dozi od 300 mg (34%) nego u skupini koja je primala placebo (21%).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene irbesartan se dobro apsorbira: ispitivanja apsolutne bioraspoloživosti pokazala su vrijednosti od približno 60-80%.

Distribucija

Istodobno uzimanje s hranom ne utječe značajno na bioraspoloživost irbesartana. Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 96%, s neznatnim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije iznosi 53-93 litre.

Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene ^{14}C irbesartana, 80-85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidnom konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). *In vitro* ispitivanja upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450, dok izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

Linearnost/nelinearnost

Irbesartan pokazuje linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi pri rasponu doza od 10 do 600 mg. Zabilježen je neproporcionalan porast u oralnoj apsorpciji pri dozama većima od 600 mg (doza dvostruko veća od maksimalne preporučene doze), ali mehanizam ovoga je nepoznat. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 1,5 do 2 sata nakon peroralne primjene. Ukupni tjelesni klirens iznosi 157–176 ml/min, a bubrežni klirens 3–3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11-15 sati. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana ($< 20\%$) zabilježeno je u plazmi nakon primjene opetovanih doza jedanput na dan. U ispitivanju su zabilježene nešto veće koncentracije irbesartana u plazmi u hipertenzivnih bolesnika. Međutim, nije bilo razlika što se tiče poluvijeka i nakupljanja irbesartana. Stoga nije potrebna prilagodba doze u žena. Vrijednosti AUC i $C_{\max}$ irbesartana također su bile nešto veće u starijih ispitanika (≥ 65 godina) u usporedbi s mlađima (18-40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. Stoga nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili i.v. primjene ^{14}C irbesartana, približno 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika irbesartana proučavana je tijekom 4 tjedna u 23 djece s hipertenzijom, nakon primjene jednokratne i višekratnih dnevnih doza (2 mg/kg) do maksimalne dnevne doze od 150 mg irbesartana. Od 23 djece, rezultati farmakokinetike za 21 dijete mogli su se usporediti s farmakokinetikom u odraslih (12 djece u dobi iznad 12 godina i 9 djece u dobi od 6 do 12 godina). Rezultati su pokazali da su $C_{\max}$, AUC i brzine klirensa usporedivi s onima uočenim u odraslih bolesnika koji su uzimali 150 mg irbesartana na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana u plazmi (18%) opaženo je nakon ponovljenog doziranja jedanput dnevno.

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije bilo znakova abnormalne sistemske toksičnosti niti toksičnosti za ciljni organ pri klinički relevantnim dozama. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, velike doze irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan u štakora i ≥ 100 mg/kg/dan u makaki majmuna) uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Pri vrlo visokim dozama (≥ 500 mg/kg/dan) irbesartan je izazvao degenerativne promjene na bubrezima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) u štakora i makaki majmuna, što se smatra posljedicom hipotenzivnih učinaka lijeka koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazivao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica (u štakora pri dozi od ≥ 90 mg/kg/dan, u makaki majmuna pri dozi od ≥ 10 mg/kg/dan). Sve navedene promjene uzrokovane su farmakološkim djelovanjem irbesartana. Nije izgledno da je, pri terapijskim dozama irbesartana u ljudi, hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih stanica od bilo kakve važnosti.

Nije bilo znakova mutagenosti, klastogenosti ni kancerogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u istraživanjima na mužjacima i ženjkama štakora, čak ni pri oralnim dozama irbesartana koje su uzrokovale određenu parentalnu toksičnost (doze od 50 do 650 mg/kg/dnevno), uključujući mortalitet pri najvišim dozama. Nije zabilježen značajan utjecaj na broj žutih tijela, broj implantacija niti broj živih fetusa. Irbesartan nije utjecao na preživljenje, razvoj ni reprodukciju potomstva. Istraživanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežnog pelvisa, hidroureter ili supkutani edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Pobačaj ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost kod majke, uključujući i smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ni kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
laktoza hidrat
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
kukuruzni škrob, prethodno geliran
poloksamer 188

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija s 14 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 28 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 56 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutijas 98 tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.

Kutija s 56 x 1 tabletom u PVC/PVDC/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/97/046/007-009

EU/1/97/046/012

EU/1/97/046/015

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 1997.

Datum posljednje obnove: 27. kolovoza 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Aprovel 75 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg irbesartana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 25,50 mg laktoze hidrata po filmom obloženoj tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna, ovalna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2871 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aprovel je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Također je indiciran za liječenje bubrežne bolesti u odraslih bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolešću tipa 2 u sklopu antihipertenzivne terapije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena preporučena početna doza i doza održavanja iznosi 150 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Doza od 150 mg lijeka Aprovel jedanput na dan općenito osigurava bolju kontrolu krvnog tlaka u razdoblju od 24 sata nego doza od 75 mg. Međutim, u bolesnika na hemodijalizi i u bolesnika starijih od 75 godina može se razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg.

U bolesnika u kojih se bolest ne može dostatno kontrolirati dozom od 150 mg jedanput na dan, doza lijeka Aprovel može se povećati na 300 mg ili se mogu dodati drugi antihipertenzivi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Pokazalo se da dodavanje diuretika poput hidroklorotiazida ostvaruje aditivan učinak s lijekom Aprovel (vidjeti dio 4.5).

U hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenje treba započeti sa 150 mg irbesartana jedanput na dan i dozu titrirati do 300 mg jedanput na dan, što je doza održavanja koja se preporučuje za liječenje bubrežne bolesti.

Dokaz koristi lijeka Aprovel na bubrežnu funkciju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 zasniva se na ispitivanjima u kojima se irbesartan prema potrebi uzimao kao dopuna ostaloj antihipertenzivnoj terapiji za postizanje ciljnog krvnog tlaka (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika na hemodijalizi treba razmotriti započinjanje liječenja nižom početnom dozom od 75 mg (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Starije osobe

Iako za bolesnike starije od 75 godina treba razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, dozu obično nije potrebno prilagoditi u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Aprovel u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Istodobna primjena lijeka Aprovel s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Smanjenje intravaskularnog volumena: simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika sa hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog snažne diuretske terapije, restriktivne dijeta sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije primjene lijeka Aprovel.

Renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu. Iako to još nije potvrđeno za Aprovel, sličan učinak može se očekivati s antagonistima receptora angiotenzina II.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad Aprovel uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati serumske razine kalija i kreatinina. Nema iskustava s primjenom lijeka Aprovel u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Hipertenzivni bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću: učinak irbesartana na događaje povezane s bubrežima i kardiovaskularnim sustavom nije bio ujednačen u svim podskupinama u analizi rezultata ispitivanja bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću. Posebice je bio slabije izražen u žena i bolesnika koji nisu bijele rase (vidjeti dio 5.1).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hiperkalijemija: kao i kod ostalih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, tijekom liječenja lijekom Aprovel može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako je prisutna oštećena bubrežna funkcija, izražena proteinurija zbog dijabetičke bubrežne bolesti i/ili zatajenje srca. Preporučuje se česta kontrola serumskog kalija u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Hipoglikemija: Aprovel može izazvati hipoglikemiju, osobito u bolesnika sa šećernom bolešću. U bolesnika liječenih inzulinom ili antidijabeticima potrebno je razmotriti odgovarajuću kontrolu glukoze u krvi; kada je to indicirano, može biti potrebno prilagoditi doze inzulina ili antidijabetika (vidjeti dio 4.5).

Intestinalni angioedem:

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući lijek Aprovel (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Aprovel i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne povlačenje simptoma.

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka Aprovel (vidjeti dio 4.5).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Aprovel.

Općenito: u bolesnika u kojih vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, koji utječu na taj sustav, povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.5). Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Kao što je zapaženo kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, irbesartan i ostali antagonisti angiotenzina očigledno su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niskog renina u populaciji hipertoničara crne rase (vidjeti dio 5.1).

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s utvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Pedijatrijska populacija: irbesartan je ispitivan u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 do 16 godina, ali trenutni podaci nisu dostatni da bi podržali proširenje primjene na djecu, sve dok ne budu dostupni dodatni podaci (vidjeti dio 4.8, 5.1 i 5.2).

Pomoćne tvari:

Aprovel 75 mg filmom obložena tableta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Aprovel 75 mg filmom obložena tableta sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Diuretici i drugi antihipertenzivni lijekovi: drugi antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivni učinak irbesartana. Aprovel se, međutim, pokazao sigurnim za primjenu s ostalim antihipertenzivnim lijekovima poput beta blokatora, dugodjelujućih blokatora kalcijevih kanala i tiazida. Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije lijekom Aprovel (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitori: podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nadomjesci kalija i diuretici koji štede kalij: na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili ostalih lijekova koji mogu povećati serumsku razinu kalija (npr. heparin) može izazvati porast serumskog kalija te se, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima prijavljen je reverzibilan porast koncentracije serumskog litija i njegove toksičnosti. Do sada su vrlo rijetko prijavljeni slični učinci s irbesartanom. Ta se kombinacija, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljiva kontrola serumске razine litija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim NSAIL) moguć je oslabljeni antihipertenzivni učinak.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na primjeren način hidrirati te na početku primjene istodobne terapije treba kontrolirati bubrežnu funkciju, kao i periodički nakon toga.

Repaglinid: irbesartan može inhibirati prijenosnik organskih aniona 1B1 (OATP1B1). U kliničkom je ispitivanju prijavljeno da je irbesartan povećao 1,8 puta vrijednosti C_{max} i 1,3 puta vrijednost AUC-a repaglinida (supstrata OATP1B1) kada se primjenjivao 1 sat prije repaglinida. U drugom ispitivanju nisu prijavljene relevantne farmakokinetičke interakcije kada su se dva lijeka primjenjivala istodobno. Stoga, možda će biti potrebna prilagodba doze antidijabetika kao što je repaglinid (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: u kliničkim ispitivanjima hidroklorotiazid nije utjecao na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u

manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu ispitivani učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Farmakokinetika digoksina nije se promijenila kod istodobne primjene irbesartana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirano je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja nisu bili dostatni za donošenje zaključaka. Manji porast rizika, međutim, ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te, ako je to primjereno, uvesti drugu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako je došlo do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka Aprovel tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s ustanovljenim boljim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuju li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na štakorima pokazali su da se irbesartan ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Primjena irbesartana nije utjecala na plodnost ispitivanih štakora i njihovog potomstva, do doza koje su inducirale prve znakove parentalne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, irbesartan ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom terapije mogu pojaviti omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovali bolesnici s hipertenzijom, ukupna incidencija štetnih događaja nije se razlikovala između skupine koja je uzimala irbesartan (56,2%) i placebo skupine (56,5%). Prekid terapije zbog određenih kliničkih ili laboratorijskih štetnih događaja bio je manje čest u bolesnika liječenih irbesartanom (3,3%) nego u skupini bolesnika koji su primali placebo (4,5%). Incidencija štetnih događaja nije bila povezana s dozom (unutar preporučenog raspona doza), spolom, dobi, rasom ni trajanjem liječenja.

U bolesnika koji boluju od hipertenzije i šećerne bolesti s mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom prijavljene su ortostatska omaglica i ortostatska hipotenzija u njih 0,5%, dakle manje često, ali s većom učestalošću nego kod placeba.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u placebo kontroliranim ispitivanjima, u kojima je 1965 hipertenzivnih bolesnika primalo irbesartan. Pojmovi označeni zvjezdicom (*) odnose se na nuspojave koje su dodatno prijavljene u više od 2% dijabetičkih hipertenzivnih bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega i manifestnom proteinurijom i to češće nego kod placeba.

Učestalost nuspojava u nastavku teksta definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Također su navedene dodatne nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, a proizlaze iz spontanog prijavljivanja.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: anemija, trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija, anafilaktička reakcija, anafilaktički šok

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hiperkalijemija, hipoglikemija

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, ortostatska omaglica*

Nepoznato: vrtoglavica, glavobolja

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus

Srčani poremećaji

Manje često: tahikardija

Krvožilni poremećaji

Često: ortostatska hipotenzija*

Manje često: crvenilo praćeno osjećajem vrućine

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: kašalj

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina/povraćanje
Manje često: proljev, dispepsija/žgaravica
Rijetko: intestinalni angioedem
Nepoznato: disgeuzija

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: žutica
Nepoznato: hepatitis, abnormalna funkcija jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: leukocitoklastični vaskulitis

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mišićno-koštana bol*
Nepoznato: artralgiya, mialgiya (u nekim slučajevima povezana s povećanom koncentracijom kreatin kinaze u plazmi), grčevi mišića

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: oštećena funkcija bubrega, uključujući slučajeve zatajenja bubrega u rizičnoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: seksualna disfunkcija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor
Manje često: bol u prsištu

Pretrage

Vrlo često: hiperkalijemija* se javljala češće u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih irbesartanom nego u skupini koja je primala placebo. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom, mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila u 29,4% bolesnika koji su primali 300 mg irbesartana i u 22% bolesnika u placebo skupini. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila u 46,3% bolesnika koji su primali irbesartan te u 26,3% bolesnika u placebo skupini.

Često: zabilježen je značajan porast kreatin kinaze u plazmi (1,7%) u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Niti jedan od tih slučajeva nije povezan s poremećajima mišićno-koštanog sustava koje je bilo moguće utvrditi.

Smanjenje razine hemoglobina*, koje nije bilo klinički značajno, zabilježeno je u 1,7% hipertenzivnih bolesnika s uznapredovalom dijabetičkom bubrežnom bolešću koji su primali irbesartan.

Pedijatrijska populacija

U trotjednoj dvostruko slijepoj fazi randomiziranog kliničkog ispitivanja u koju je bilo uključeno 318 djece i adolescenata s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina pojavile su se sljedeće nuspojave: glavobolja (7,9%), hipotenzija (2,2%), omaglica (1,9%), kašalj (0,9%). U otvorenom razdoblju ovoga ispitivanja, u trajanju od 26 tjedana, najčešće opažene laboratorijske abnormalnosti bile su povećana koncentracija kreatinina (6,5%) i povišene vrijednosti CK u 2% djece koja su primila lijek.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Iskustvo je pokazalo da nije bilo toksičnog djelovanja irbesartana u odraslih ljudi koji su bili izloženi dozama do 900 mg/dan tijekom 8 tjedana. Najčešće očekivane manifestacije predoziranja su hipotenzija i tahikardija. Zbog predoziranja može se pojaviti i bradikardija. Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom Aprovel. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti potporno i simptomatsko. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja i/ili lavazu želuca. Za liječenje predoziranja može biti koristan aktivni ugljen. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti.
ATK oznaka: C09C A04

Mehanizam djelovanja

Irbesartan je snažan, oralno aktivan, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT₁ receptorom, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama irbesartan ne utječe značajno na razinu serumskog kalija. Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji stvara angiotenzin-II te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

Klinička djelotvornost

Hipertenzija

Irbesartan snižava krvni tlak uz minimalne promjene srčanog ritma. Sniženje krvnog tlaka ovisno je o dozi pri doziranju jedanput na dan, s tendencijom prema platou pri dozama većim od 300 mg. Doze od 150-300 mg jedanput na dan smanjuju krvni tlak u ležećem ili sjedećem položaju u vrijeme najniže koncentracije u krvi (to jest 24 sata nakon uzimanja doze) i to u prosjeku za 8-13/5-8 mmHg (sistolički/dijastolički) više od placeba.

Najveće sniženje tlaka postiže se unutar 3-6 sati nakon primjene, a učinak sniženog tlaka održava se najmanje 24 sata. U 24 sata snižavanje krvnog tlaka bilo je 60-70% vršnog dijastoličkog i sistoličkog odgovora pri preporučenim dozama. Jednokratno dnevno doziranje od 150 mg tijekom 24 sata pokazuje najniži i prosječni terapijski odgovor sličan doziranju iste ukupne doze dva puta na dan.

Učinak lijeka Aprovel na snižavanje krvnog tlaka vidljiv je unutar 1-2 tjedna, s maksimalnim učinkom nakon 4-6 tjedana od početka terapije. Antihipertenzivni učinci održani su tijekom dugotrajnog liječenja. Nakon prekida liječenja, krvni tlak se postupno vraća na početne vrijednosti. Nije zabilježena pojava veće (*rebound*) hipertenzije.

Učinci irbesartana i tiazidskih diuretika na snižavanje krvnog tlaka su aditivni. U bolesnika u kojih irbesartan u monoterapiji nedostavno kontrolira krvni tlak dodavanje male doze hidroklorotiazida (12,5 mg) jedanput na dan za ishod ima dodatno snižavanje krvnog tlaka, korigirano za placebo, u vrijeme najniže koncentracije u krvi od 7-10/3-6 mmHg (sistolički/dijastolički).

Dob i spol ne utječu na djelotvornost lijeka Aprovel. Kao što je to slučaj s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, hipertenzivni bolesnici crne rase slabije reagiraju na monoterapiju irbesartanom. Kada se irbesartan daje istodobno s niskom dozom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), antihipertenzivni odgovor u bolesnika crne rase sličan je onome u pripadnika bijele rase.

Nema klinički važnog učinka na mokraćnu kiselinu u serumu niti na urinarno izlučivanje mokraćne kiseline.

Pedijatrijska populacija

Smanjenje krvnog tlaka ispitivano je tijekom tri tjedna pri primjeni ciljanih titriranih doza od 0,5 mg/kg (niska doza), 1,5 mg/kg (srednja doza) i 4,5 mg/kg (visoka doza) irbesartana u 318 djece i adolescenata s hipertenzijom ili rizikom od hipertenzije (šećerna bolest, hipertenzija u povijesti bolesti obitelji) u dobi od 6 do 16 godina. Nakon tri tjedna srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti za primarnu varijablu djelotvornosti, sistolički krvni tlak u sjedećem položaju kod najniže koncentracije u krvi (SjSKT), iznosila je 11,7 mmHg (niska doza), 9,3 mmHg (srednja doza) i 13,2 mmHg (visoka doza). Nije zapažena značajna razlika između doza. Prilagođena srednja vrijednost promjene dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju (SjDKT) u „najnižoj točki djelovanja“ bila je sljedeća: 3,8 mmHg (niska doza), 3,2 mmHg (srednja doza) i 5,6 mmHg (visoka doza). Tijekom sljedeća dva tjedna kada su bolesnici ponovo randomizirani ili na lijek ili na placebo, bolesnici na placebo imali su porast od 2,4 i 2,0 mmHg za SjSKT i SjDKT, u usporedbi s promjenom od +0,1 i -0,3 mmHg u bolesnika na svim dozama irbesartana (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 s bubrežnom bolešću

Kliničko ispitivanje „Ispitivanje irbesartana u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom“ (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT*) pokazuje da irbesartan smanjuje progresiju bubrežne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom. IDNT je bilo dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje morbiditeta i mortaliteta u kojem su uspoređivani Aprovel, amlodipin i placebo. U 1715 hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, proteinurijom ≥ 900 mg/dan i serumskim kreatininom u rasponu od 1,0 do 3,0 mg/dl ispitivan je dugotrajan učinak lijeka Aprovel (prosječno 2,6 godina) na progresiju bubrežne bolesti i svih uzroka mortaliteta. Bolesnici su titrirani od 75 mg do doze održavanja od 300 mg lijeka Aprovel, od 2,5 mg do 10 mg amlodipina ili placeba do granice podnošljivosti.

Bolesnici u svim liječenim skupinama obično su uzimali između 2 i 4 antihipertenzivna lijeka (npr. diuretike, beta blokatore, alfa blokatore) kako bi postigli unaprijed definirani krvni tlak od $\leq 135/85$ mmHg ili smanjenje sistoličkog tlaka za 10 mmHg ako je početna vrijednost bila > 160 mmHg. U skupini koja je primala placebo 60% bolesnika postiglo je ciljni krvni tlak dok je ta vrijednost bila 76% u skupini koja je primala irbesartan, odnosno 78% u skupini koja je primala amlodipin. Irbesartan značajno snižava relativni rizik u primarnoj kombiniranoj mjeri ishoda udvostručavanja serumskog kreatinina, terminalne faze bubrežne bolesti ili svih uzroka mortaliteta. Približno 33% bolesnika u irbesartan skupini dostiglo je primarnu složenu mjeru ishoda ispitivanja za bubrežnu bolest, u usporedbi sa 39% u placebo i 41% u amlodipin skupini [smanjenje relativnog rizika za 20% u odnosu na placebo ($p=0,024$) i smanjenje relativnog rizika za 23% u usporedbi s amlodipinom ($p=0,006$)]. Kad su se analizirale individualne komponente primarne mjere ishoda, nisu

zabilježeni učinci na sve uzroke smrtnosti, dok je zabilježen pozitivan trend u smanjenju terminalne faze bubrežne bolesti i značajno smanjenje u udvostručavanju serumskog kreatinina.

Za učinak liječenja ocjenjivane su podskupine prema spolu, rasi, dobi, trajanju šećerne bolesti, početnom krvnom tlaku, serumskom kreatininu i brzini izlučivanja albumina. U podskupinama žena i pripadnika crne rase, koji su činili 32% odnosno 26% ukupne populacije u ispitivanju, nisu bili vidljivi povoljni učinci na bubrege, premda to intervali pouzdanosti nisu isključivali. Za sekundarnu mjeru ishoda ispitivanja, fatalne i nefatalne kardiovaskularne događaje, u sveukupnoj ispitivanoj populaciji nije bilo razlika između tri skupine, iako je zabilježena povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda u žena i smanjena incidencija nefatalnog infarkta miokarda u muškaraca u skupini koja je primala irbesartan u odnosu na onu koja je primala placebo. Povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara zabilježena je u žena iz skupine koja je primala irbesartan u odnosu na skupinu koja je primala amlodipin, dok je u sveukupnoj populaciji hospitalizacija zbog srčanog zatajenja bila smanjena. Međutim nije pronađeno odgovarajuće objašnjenje ovih nalaza u žena.

Kliničko ispitivanje „Učinak irbesartana na mikroalbuminuriju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (IRMA 2)“ pokazuje da 300 mg irbesartana odgađa progresiju do izražene proteinurije u bolesnika s mikroalbuminurijom. IRMA 2 bilo je placebo kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje morbiditeta u 590 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, mikroalbuminurijom (30-300 mg/dan) i normalnom bubrežnom funkcijom (serumski kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl u muškaraca i $< 1,1$ mg/dl u žena). U ispitivanju su ispitivani dugotrajni učinci (2 godine) lijeka Aprovel na progresiju klinički izražene proteinurije (brzina izlučivanja albumina u mokraću > 300 mg/dan i porast u vrijednostima brzine izlučivanja albumina u mokraću od najmanje 30% u odnosu na početne vrijednosti). Unaprijed definirani ciljni krvni tlak bio je $\leq 135/85$ mmHg. Dodatni antihipertenzivi (isključujući ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala) dodavani su prema potrebi kako bi se postigao ciljni krvni tlak. Dok je sličan krvni tlak postignut u svim ispitivanim skupinama, manje bolesnika u skupini koja je primala 300 mg irbesartana (5,2%) dostiglo je mjeru ishoda manifestne proteinurije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (14,9%) ili na skupinu koja je primala 150 mg irbesartana (9,7%), pokazujući smanjenje relativnog rizika za 70% pri primjeni veće doze u odnosu na placebo ($p=0,0004$). Pridruženo poboljšanje brzine glomerularne filtracije nije zabilježeno tijekom prva tri mjeseca liječenja. Smanjenje progresije kliničke proteinurije bilo je vidljivo nakon tri mjeseca i nastavilo se tijekom 2 godine. Regresija do normoalbuminurije (< 30 mg/dan) bila je češća u skupini koja je primala lijek Aprovel u dozi od 300 mg (34%) nego u skupini koja je primala placebo (21%).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su

numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene irbesartan se dobro apsorbira: ispitivanja apsolutne bioraspoloživosti pokazala su vrijednosti od približno 60-80%. Istodobno uzimanje s hranom ne utječe značajno na bioraspoloživost irbesartana.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 96%, s neznatnim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije iznosi 53-93 litre.

Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene ^{14}C irbesartana, 80-85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidnom konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). *In vitro* ispitivanja upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450, dok izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

Linearnost/nelinearnost

Irbesartan pokazuje linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi pri rasponu doza od 10 do 600 mg. Zabilježen je neproporcionalan porast u oralnoj apsorpciji pri dozama većima od 600 mg (doza dvostruko veća od maksimalne preporučene doze), ali mehanizam ovoga je nepoznat. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 1,5 do 2 sata nakon peroralne primjene. Ukupni tjelesni klirens iznosi 157–176 ml/min, a bubrežni klirens 3–3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11-15 sati. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana (< 20%) zabilježeno je u plazmi nakon primjene opetovanih doza jedanput na dan. U ispitivanju su zabilježene nešto veće koncentracije irbesartana u plazmi u hipertenzivnih bolesnika. Međutim, nije bilo razlika što se tiče poluvijeka i nakupljanja irbesartana. Stoga nije potrebna prilagodba doze u žena. Vrijednosti AUC i $C_{\max}$ irbesartana također su bile nešto veće u starijih ispitanika (≥ 65 godina) u usporedbi s mlađima (18-40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. Stoga nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili i.v. primjene ^{14}C irbesartana, približno 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika irbesartana proučavana je tijekom 4 tjedna u 23 djece s hipertenzijom, nakon primjene jednokratne i višekratnih dnevnih doza (2 mg/kg) do maksimalne dnevne doze od 150 mg irbesartana. Od 23 djece, rezultati farmakokinetike za 21 dijete mogli su se usporediti s farmakokinetikom u odraslih (12 djece u dobi iznad 12 godina i 9 djece u dobi od 6 do 12 godina). Rezultati su pokazali da su $C_{\max}$, AUC i brzine klirensa usporedivi s onima uočenim u odraslih bolesnika koji su uzimali 150 mg irbesartana na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana u plazmi (18%) opaženo je nakon ponovljenog doziranja jedanput dnevno.

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije bilo znakova abnormalne sistemske toksičnosti niti toksičnosti za ciljni organ pri klinički relevantnim dozama. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, velike doze irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan u štakora i ≥ 100 mg/kg/dan u makaki majmuna) uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Pri vrlo visokim dozama (≥ 500 mg/kg/dan) irbesartan je izazvao degenerativne promjene na bubrezima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) u štakora i makaki majmuna, što se smatra posljedicom hipotenzivnih učinaka lijeka koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazivao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica (u štakora pri dozi od ≥ 90 mg/kg/dan, u makaki majmuna pri dozi od ≥ 10 mg/kg/dan). Sve navedene promjene uzrokovane su farmakološkim djelovanjem irbesartana. Nije izgledno da je, pri terapijskim dozama irbesartana u ljudi, hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih stanica od bilo kakve važnosti.

Nije bilo znakova mutagenosti, klastogenosti ni kancerogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u istraživanjima na mužjacima i ženkama štakora, čak ni pri oralnim dozama irbesartana koje su uzrokovale određenu parentalnu toksičnost (doze od 50 do 650 mg/kg/dnevno), uključujući mortalitet pri najvišim dozama. Nije zabilježen značajan utjecaj na broj žutih tijela, broj implantacija niti broj živih fetusa. Irbesartan nije utjecao na preživljenje, razvoj ni reprodukciju potomstva. Istraživanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežnog pelvisa, hidroureter ili supkutani edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Pobačaj ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost kod majke, uključujući i smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ni kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

karmelozanatrij, umrežena

hipromeloza

silicijev dioksid

magnezijev stearat

Film-ovojnica:

laktoza hidrat

hipromeloza
titanijev dioksid
makrogol 3000
karnauba vosak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija s 14 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 28 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 30 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 56 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 84 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 90 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 98 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 56 x 1 filmom obloženom tabletom u PVC/PVDC/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 1997.
Datum posljednje obnove: 27. kolovoza 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Aprovel 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg irbesartana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 51,00 mg laktoze hidrata po filmom obloženoj tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna, ovalna filmom obložena tableta, s oznakom srca na jednoj i brojem 2872 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aprovel je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Također je indiciran za liječenje bubrežne bolesti u odraslih bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolešću tipa 2 u sklopu antihipertenzivne terapije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena preporučena početna doza i doza održavanja iznosi 150 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Doza od 150 mg lijeka Aprovel jedanput na dan općenito osigurava bolju kontrolu krvnog tlaka u razdoblju od 24 sata nego doza od 75 mg. Međutim, u bolesnika na hemodijalizi i u bolesnika starijih od 75 godina može se razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg.

U bolesnika u kojih se bolest ne može dostatno kontrolirati dozom od 150 mg jedanput na dan, doza lijeka Aprovel može se povećati na 300 mg ili se mogu dodati drugi antihipertenzivi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Pokazalo se da dodavanje diuretika poput hidroklorotiazida ostvaruje aditivan učinak s lijekom Aprovel (vidjeti dio 4.5).

U hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenje treba započeti sa 150 mg irbesartana jedanput na dan i dozu titrirati do 300 mg jedanput na dan, što je doza održavanja koja se preporučuje za liječenje bubrežne bolesti.

Dokaz koristi lijeka Aprovel na bubrežnu funkciju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 zasniva se na ispitivanjima u kojima se irbesartan prema potrebi uzimao kao dopuna ostaloj antihipertenzivnoj terapiji za postizanje ciljnog krvnog tlaka (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika na hemodijalizi treba razmotriti započinjanje liječenja nižom početnom dozom od 75 mg (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Starije osobe

Iako za bolesnike starije od 75 godina treba razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, dozu obično nije potrebno prilagoditi u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Aprovel u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Istodobna primjena lijeka Aprovel s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Smanjenje intravaskularnog volumena: simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika sa hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog snažne diuretske terapije, restriksijske dijeta sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije primjene lijeka Aprovel.

Renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, a imaju obostranu stenožu bubrežnih arterija ili stenožu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu. Iako to još nije potvrđeno za Aprovel, sličan učinak može se očekivati s antagonistima receptora angiotenzina II.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad Aprovel uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati serumske razine kalija i kreatinina. Nema iskustava s primjenom lijeka Aprovel u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Hipertenzivni bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću: učinak irbesartana na događaje povezane s bubrežima i kardiovaskularnim sustavom nije bio ujednačen u svim podskupinama u analizi rezultata ispitivanja bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću. Posebice je bio slabije izražen u žena i bolesnika koji nisu bijele rase (vidjeti dio 5.1).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hiperkalijemija: kao i kod ostalih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, tijekom liječenja lijekom Aprovel može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako je prisutna oštećena bubrežna funkcija, izražena proteinurijom zbog dijabetičke bubrežne bolesti i/ili zatajenje srca. Preporučuje se česta kontrola serumskog kalija u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Hipoglikemija: Aprovel može izazvati hipoglikemiju, osobito u bolesnika sa šećernom bolešću. U bolesnika liječenih inzulinom ili antidijabeticima potrebno je razmotriti odgovarajuću kontrolu glukoze u krvi; kada je to indicirano, može biti potrebno prilagoditi doze inzulina ili antidijabetika (vidjeti dio 4.5).

Intestinalni angioedem:

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući lijek Aprovel (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Aprovel i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne povlačenje simptoma.

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka Aprovel (vidjeti dio 4.5).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Aprovel.

Općenito: u bolesnika u kojih vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, koji utječu na taj sustav, povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.5). Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Kao što je zapaženo kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, irbesartan i ostali antagonisti angiotenzina očigledno su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niskog renina u populaciji hipertoničara crne rase (vidjeti dio 5.1).

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s utvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Pedijatrijska populacija: irbesartan je ispitivan u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 do 16 godina, ali trenutni podaci nisu dostatni da bi podržali proširenje primjene na djecu, sve dok ne budu dostupni dodatni podaci (vidjeti dio 4.8, 5.1 i 5.2).

Pomoćne tvari:

Aprovel 150 mg filmom obložena tableta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Aprovel 150 mg filmom obložena tableta sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Diuretici i drugi antihipertenzivni lijekovi: drugi antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivni učinak irbesartana. Aprovel se, međutim, pokazao sigurnim za primjenu s ostalim antihipertenzivnim lijekovima poput beta blokatora, dugodjelujućih blokatora kalcijevih kanala i tiazida. Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije lijekom Aprovel (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitori: podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nadomjesci kalija i diuretici koji štede kalij: na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili ostalih lijekova koji mogu povećati serumsku razinu kalija (npr. heparin) može izazvati porast serumskog kalija te se, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima prijavljen je reverzibilan porast koncentracije serumskog litija i njegove toksičnosti. Do sada su vrlo rijetko prijavljeni slični učinci s irbesartanom. Ta se kombinacija, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljiva kontrola serumске razine litija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim NSAIL) moguć je oslabljeni antihipertenzivni učinak.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na primjeren način hidrirati te na početku primjene istodobne terapije treba kontrolirati bubrežnu funkciju, kao i periodički nakon toga.

Repaglinid: irbesartan može inhibirati prijenosnik organskih aniona 1B1 (OATP1B1). U kliničkom je ispitivanju prijavljeno da je irbesartan povećao 1,8 puta vrijednosti C_{max} i 1,3 puta vrijednost AUC-a repaglinida (supstrata OATP1B1) kada se primjenjivao 1 sat prije repaglinida. U drugom ispitivanju nisu prijavljene relevantne farmakokinetičke interakcije kada su se dva lijeka primjenjivala istodobno. Stoga možda će biti potrebna prilagodba doze antidijabetika kao što je repaglinid (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: u kliničkim ispitivanjima hidroklorotiazid nije utjecao na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u

manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu ispitivani učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Farmakokinetika digoksina nije se promijenila kod istodobne primjene irbesartana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirano je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja nisu bili dostatni za donošenje zaključaka. Manji porast rizika, međutim, ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te, ako je to primjereno, uvesti drugu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako je došlo do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka Aprovel tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s ustanovljenim boljim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuju li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na štakorima pokazali su da se irbesartan ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Primjena irbesartana nije utjecala na plodnost ispitivanih štakora i njihovog potomstva, do doza koje su inducirale prve znakove parentalne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, irbesartan ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom terapije mogu pojaviti omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovali bolesnici s hipertenzijom, ukupna incidencija štetnih događaja nije se razlikovala između skupine koja je uzimala irbesartan (56,2%) i placebo skupine (56,5%). Prekid terapije zbog određenih kliničkih ili laboratorijskih štetnih događaja bio je manje čest u bolesnika liječenih irbesartanom (3,3%) nego u skupini bolesnika koji su primali placebo (4,5%). Incidencija štetnih događaja nije bila povezana s dozom (unutar preporučenog raspona doza), spolom, dobi, rasom ni trajanjem liječenja.

U bolesnika koji boluju od hipertenzije i šećerne bolesti s mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom prijavljene su ortostatska omaglica i ortostatska hipotenzija u njih 0,5%, dakle manje često, ali s većom učestalošću nego kod placeba.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u placebo kontroliranim ispitivanjima, u kojima je 1965 hipertenzivnih bolesnika primalo irbesartan. Pojmovi označeni zvjezdicom (*) odnose se na nuspojave koje su dodatno prijavljene u više od 2% dijabetičkih hipertenzivnih bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega i manifestnom proteinurijom i to češće nego kod placeba.

Učestalost nuspojava u nastavku teksta definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Također su navedene dodatne nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, a proizlaze iz spontanog prijavljivanja.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: anemija, trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija, anafilaktička reakcija, anafilaktički šok

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hiperkalijemija, hipoglikemija

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, ortostatska omaglica*

Nepoznato: vrtoglavica, glavobolja

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus

Srčani poremećaji

Manje često: tahikardija

Krvožilni poremećaji

Često: ortostatska hipotenzija*

Manje često: crvenilo praćeno osjećajem vrućine

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: kašalj

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina/povraćanje
Manje često: proljev, dispepsija/žgaravica
Rijetko: intestinalni angioedem
Nepoznato: disgeuzija

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: žutica
Nepoznato: hepatitis, abnormalna funkcija jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: leukocitoklastični vaskulitis

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mišićno-koštana bol*
Nepoznato: artralgija, mialgija (u nekim slučajevima povezana s povećanom koncentracijom kreatin kinaze u plazmi), grčevi mišića

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: oštećena funkcija bubrega, uključujući slučajeve zatajenja bubrega u rizičnoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: seksualna disfunkcija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor
Manje često: bol u prsištu

Pretrage

Vrlo često: hiperkalijemija* se javljala češće u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih irbesartanom nego u skupini koja je primala placebo. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom, mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila u 29,4% bolesnika koji su primali 300 mg irbesartana i u 22% bolesnika u placebo skupini. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila u 46,3% bolesnika koji su primali irbesartan te u 26,3% bolesnika u placebo skupini.

Često: zabilježen je značajan porast kreatin kinaze u plazmi (1,7%) u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Niti jedan od tih slučajeva nije povezan s poremećajima mišićno-koštanog sustava koje je bilo moguće utvrditi.

Smanjenje razine hemoglobina*, koje nije bilo klinički značajno, zabilježeno je u 1,7% hipertenzivnih bolesnika s uznapredovalom dijabetičkom bubrežnom bolešću koji su primali irbesartan.

Pedijatrijska populacija

U trotjednoj dvostruko slijepoj fazi randomiziranog kliničkog ispitivanja u koju je bilo uključeno 318 djece i adolescenata s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina pojavile su se sljedeće nuspojave: glavobolja (7,9%), hipotenzija (2,2%), omaglica (1,9%), kašalj (0,9%). U otvorenom razdoblju ovoga ispitivanja, u trajanju od 26 tjedana, najčešće opažene laboratorijske abnormalnosti bile su povećana koncentracija kreatinina (6,5%) i povišene vrijednosti CK u 2% djece koja su primila lijek.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Iskustvo je pokazalo da nije bilo toksičnog djelovanja irbesartana u odraslih ljudi koji su bili izloženi dozama do 900 mg/dan tijekom 8 tjedana. Najčešće očekivane manifestacije predoziranja su hipotenzija i tahikardija. Zbog predoziranja može se pojaviti i bradikardija. Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom Aprovel. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti potporno i simptomatsko. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja i/ili lavazu želuca. Za liječenje predoziranja može biti koristan aktivni ugljen. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti.
ATK oznaka: C09C A04

Mehanizam djelovanja

Irbesartan je snažan, oralno aktivan, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT₁ receptorom, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama irbesartan ne utječe značajno na razinu serumskog kalija. Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji stvara angiotenzin-II te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

Klinička djelotvornost

Hipertenzija

Irbesartan snižava krvni tlak uz minimalne promjene srčanog ritma. Sniženje krvnog tlaka ovisno je o dozi pri doziranju jedanput na dan, s tendencijom prema platou pri dozama većim od 300 mg. Doze od 150-300 mg jedanput na dan smanjuju krvni tlak u ležećem ili sjedećem položaju u vrijeme najniže koncentracije u krvi (to jest 24 sata nakon uzimanja doze) i to u prosjeku za 8-13/5-8 mmHg (sistolički/dijastolički) više od placeba.

Najveće sniženje tlaka postiže se unutar 3-6 sati nakon primjene, a učinak sniženog tlaka održava se najmanje 24 sata. U 24 sata snižavanje krvnog tlaka bilo je 60-70% vršnog dijastoličkog i sistoličkog odgovora pri preporučenim dozama. Jednokratno dnevno doziranje od 150 mg tijekom 24 sata pokazuje najniži i prosječni terapijski odgovor sličan doziranju iste ukupne doze dva puta na dan.

Učinak lijeka Aprovel na snižavanje krvnog tlaka vidljiv je unutar 1-2 tjedna, s maksimalnim učinkom nakon 4-6 tjedana od početka terapije. Antihipertenzivni učinci održani su tijekom dugotrajnog liječenja. Nakon prekida liječenja, krvni tlak se postupno vraća na početne vrijednosti. Nije zabilježena pojava veće (*rebound*) hipertenzije.

Učinci irbesartana i tiazidskih diuretika na snižavanje krvnog tlaka su aditivni. U bolesnika u kojih irbesartan u monoterapiji nedostavno kontrolira krvni tlak dodavanje male doze hidroklorotiazida (12,5 mg) jedanput na dan za ishod ima dodatno snižavanje krvnog tlaka, korigirano za placebo, u vrijeme najniže koncentracije u krvi od 7-10/3-6 mmHg (sistolički/dijastolički).

Dob i spol ne utječu na djelotvornost lijeka Aprovel. Kao što je to slučaj s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, hipertenzivni bolesnici crne rase slabije reagiraju na monoterapiju irbesartanom. Kada se irbesartan daje istodobno s niskom dozom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), antihipertenzivni odgovor u bolesnika crne rase sličan je onome u pripadnika bijele rase.

Nema klinički važnog učinka na mokraćnu kiselinu u serumu niti na urinarno izlučivanje mokraćne kiseline.

Pedijatrijska populacija

Smanjenje krvnog tlaka ispitivano je tijekom tri tjedna pri primjeni ciljanih titriranih doza od 0,5 mg/kg (niska doza), 1,5 mg/kg (srednja doza) i 4,5 mg/kg (visoka doza) irbesartana u 318 djece i adolescenata s hipertenzijom ili rizikom od hipertenzije (šećerna bolest, hipertenzija u povijesti bolesti obitelji) u dobi od 6 do 16 godina. Nakon tri tjedna srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti za primarnu varijablu djelotvornosti, sistolički krvni tlak u sjedećem položaju kod najniže koncentracije u krvi (SjSKT), iznosila je 11,7 mmHg (niska doza), 9,3 mmHg (srednja doza) i 13,2 mmHg (visoka doza). Nije zapažena značajna razlika između doza. Prilagođena srednja vrijednost promjene dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju (SjDKT) u „najnižoj točki djelovanja“ bila je sljedeća: 3,8 mmHg (niska doza), 3,2 mmHg (srednja doza) i 5,6 mmHg (visoka doza). Tijekom sljedeća dva tjedna kada su bolesnici ponovo randomizirani ili na lijek ili na placebo, bolesnici na placebo imali su porast od 2,4 i 2,0 mmHg za SjSKT i SjDKT, u usporedbi s promjenom od +0,1 i -0,3 mmHg u bolesnika na svim dozama irbesartana (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 s bubrežnom bolešću

Kliničko ispitivanje „Ispitivanje irbesartana u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom“ (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT*) pokazuje da irbesartan smanjuje progresiju bubrežne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom. IDNT je bilo dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje morbiditeta i mortaliteta u kojem su uspoređivani Aprovel, amlodipin i placebo. U 1715 hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, proteinurijom ≥ 900 mg/dan i serumskim kreatininom u rasponu od 1,0 do 3,0 mg/dl ispitivan je dugotrajan učinak lijeka Aprovel (prosječno 2,6 godina) na progresiju bubrežne bolesti i svih uzroka mortaliteta. Bolesnici su titrirani od 75 mg do doze održavanja od 300 mg lijeka Aprovel, od 2,5 mg do 10 mg amlodipina ili placeba do granice podnošljivosti. Bolesnici u svim liječenim skupinama obično su uzimali između 2 i 4 antihipertenzivna lijeka (npr. diuretike, beta blokatore, alfa blokatore) kako bi postigli unaprijed definirani krvni tlak od $\leq 135/85$ mmHg ili smanjenje sistoličkog tlaka za 10 mmHg ako je početna vrijednost bila > 160 mmHg. U skupini koja je primala placebo 60% bolesnika postiglo je ciljni krvni tlak dok je ta vrijednost bila 76% u skupini koja je primala irbesartan, odnosno 78% u skupini koja je primala amlodipin. Irbesartan značajno snižava relativni rizik u primarnoj kombiniranoj mjeri ishoda udvostručavanja serumskog kreatinina, terminalne faze bubrežne bolesti ili svih uzroka mortaliteta. Približno 33% bolesnika u irbesartan skupini dostiglo je primarnu složenu mjeru ishoda ispitivanja za bubrežnu bolest, u usporedbi sa 39% u placebo i 41% u amlodipin skupini [smanjenje relativnog rizika za 20% u odnosu na placebo ($p=0,024$) i smanjenje relativnog rizika za 23% u usporedbi s amlodipinom ($p=0,006$)]. Kad su se analizirale individualne komponente primarne mjere ishoda, nisu

zabilježeni učinci na sve uzroke smrtnosti, dok je zabilježen pozitivan trend u smanjenju terminalne faze bubrežne bolesti i značajno smanjenje u udvostručavanju serumskog kreatinina.

Za učinak liječenja ocjenjivane su podskupine prema spolu, rasi, dobi, trajanju šećerne bolesti, početnom krvnom tlaku, serumskom kreatininu i brzini izlučivanja albumina. U podskupinama žena i pripadnika crne rase, koji su činili 32% odnosno 26% ukupne populacije u ispitivanju, nisu bili vidljivi povoljni učinci na bubrege, premda to intervali pouzdanosti nisu isključivali. Za sekundarnu mjeru ishoda ispitivanja, fatalne i nefatalne kardiovaskularne događaje, u sveukupnoj ispitivanoj populaciji nije bilo razlika između tri skupine, iako je zabilježena povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda u žena i smanjena incidencija nefatalnog infarkta miokarda u muškaraca u skupini koja je primala irbesartan u odnosu na onu koja je primala placebo. Povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara zabilježena je u žena iz skupine koja je primala irbesartan u odnosu na skupinu koja je primala amlodipin, dok je u sveukupnoj populaciji hospitalizacija zbog srčanog zatajenja bila smanjena. Međutim nije pronađeno odgovarajuće objašnjenje ovih nalaza u žena.

Kliničko ispitivanje „Učinak irbesartana na mikroalbuminuriju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (IRMA 2)“ pokazuje da 300 mg irbesartana odgađa progresiju do izražene proteinurije u bolesnika s mikroalbuminurijom. IRMA 2 bilo je placebo kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje morbiditeta u 590 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, mikroalbuminurijom (30-300 mg/dan) i normalnom bubrežnom funkcijom (serumski kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl u muškaraca i $< 1,1$ mg/dl u žena). U ispitivanju su ispitivani dugotrajni učinci (2 godine) lijeka Aprovel na progresiju klinički izražene proteinurije (brzina izlučivanja albumina u mokraću > 300 mg/dan i porast u vrijednostima brzine izlučivanja albumina u mokraću od najmanje 30% u odnosu na početne vrijednosti). Unaprijed definirani ciljni krvni tlak bio je $\leq 135/85$ mmHg. Dodatni antihipertenzivi (isključujući ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala) dodavani su prema potrebi kako bi se postigao ciljni krvni tlak. Dok je sličan krvni tlak postignut u svim ispitivanim skupinama, manje bolesnika u skupini koja je primala 300 mg irbesartana (5,2%) dostiglo je mjeru ishoda manifestne proteinurije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (14,9%) ili na skupinu koja je primala 150 mg irbesartana (9,7%), pokazujući smanjenje relativnog rizika za 70% pri primjeni veće doze u odnosu na placebo ($p=0,0004$). Pridruženo poboljšanje brzine glomerularne filtracije nije zabilježeno tijekom prva tri mjeseca liječenja. Smanjenje progresije kliničke proteinurije bilo je vidljivo nakon tri mjeseca i nastavilo se tijekom 2 godine. Regresija do normoalbuminurije (< 30 mg/dan) bila je češća u skupini koja je primala lijek Aprovel u dozi od 300 mg (34%) nego u skupini koja je primala placebo (21%).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su

numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene irbesartan se dobro apsorbira: ispitivanja apsolutne bioraspoloživosti pokazala su vrijednosti od približno 60-80%. Istodobno uzimanje s hranom ne utječe značajno na bioraspoloživost irbesartana.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 96%, s neznatnim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije iznosi 53-93 litre.

Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene ^{14}C irbesartana, 80-85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidnom konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). *In vitro* ispitivanja upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450, dok izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

Linearnost/nelinearnost

Irbesartan pokazuje linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi pri rasponu doza od 10 do 600 mg. Zabilježen je neproporcionalan porast u oralnoj apsorpciji pri dozama većima od 600 mg (doza dvostruko veća od maksimalne preporučene doze), ali mehanizam ovoga je nepoznat. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 1,5 do 2 sata nakon peroralne primjene. Ukupni tjelesni klirens iznosi 157–176 ml/min, a bubrežni klirens 3–3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11-15 sati. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana (< 20%) zabilježeno je u plazmi nakon primjene opetovanih doza jedanput na dan. U ispitivanju su zabilježene nešto veće koncentracije irbesartana u plazmi u hipertenzivnih bolesnika. Međutim, nije bilo razlika što se tiče poluvijeka i nakupljanja irbesartana. Stoga nije potrebna prilagodba doze u žena. Vrijednosti AUC i $C_{\max}$ irbesartana također su bile nešto veće u starijih ispitanika (≥ 65 godina) u usporedbi s mlađima (18-40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. Stoga nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili i.v. primjene ^{14}C irbesartana, približno 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika irbesartana proučavana je tijekom 4 tjedna u 23 djece s hipertenzijom, nakon primjene jednokratne i višekratnih dnevnih doza (2 mg/kg) do maksimalne dnevne doze od 150 mg irbesartana. Od 23 djece, rezultati farmakokinetike za 21 dijete mogli su se usporediti s farmakokinetikom u odraslih (12 djece u dobi iznad 12 godina i 9 djece u dobi od 6 do 12 godina). Rezultati su pokazali da su $C_{\max}$, AUC i brzine klirensa usporedivi s onima uočenim u odraslih bolesnika koji su uzimali 150 mg irbesartana na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana u plazmi (18%) opaženo je nakon ponovljenog doziranja jedanput dnevno.

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije bilo znakova abnormalne sistemske toksičnosti niti toksičnosti za ciljni organ pri klinički relevantnim dozama. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, velike doze irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan u štakora i ≥ 100 mg/kg/dan u makaki majmuna) uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Pri vrlo visokim dozama (≥ 500 mg/kg/dan) irbesartan je izazvao degenerativne promjene na bubrezima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) u štakora i makaki majmuna, što se smatra posljedicom hipotenzivnih učinaka lijeka koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazivao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica (u štakora pri dozi od ≥ 90 mg/kg/dan, u makaki majmuna pri dozi od ≥ 10 mg/kg/dan). Sve navedene promjene uzrokovane su farmakološkim djelovanjem irbesartana. Nije izgledno da je, pri terapijskim dozama irbesartana u ljudi, hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih stanica od bilo kakve važnosti.

Nije bilo znakova mutagenosti, klastogenosti ni kancerogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u istraživanjima na mužjacima i ženama štakora, čak ni pri oralnim dozama irbesartana koje su uzrokovale određenu parentalnu toksičnost (doze od 50 do 650 mg/kg/dnevno), uključujući mortalitet pri najvišim dozama. Nije zabilježen značajan utjecaj na broj žutih tijela, broj implantacija niti broj živih fetusa. Irbesartan nije utjecao na preživljenje, razvoj ni reprodukciju potomstva. Istraživanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežnog pelvisa, hidroureter ili supkutani edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Pobačaj ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost kod majke, uključujući i smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ni kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

karmelozanatrij, umrežena

hipromeloza

silicijev dioksid

magnezijev stearat

Film-ovojnica:

laktoza hidrat

hipromeloza
titanijev dioksid
makrogol 3000
karnauba vosak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija s 14 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 28 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 30 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 56 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 84 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 90 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 98 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 56 x 1 filmom obloženom tabletom u PVC/PVDC/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 1997.
Datum posljednje obnove: 27. kolovoza 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Aprovel 300 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg irbesartana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 102,00 mg laktoze hidrata po filmom obloženoj tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do gotovo bijela, bikonveksna, ovalna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2873 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aprovel je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Također je indiciran za liječenje bubrežne bolesti u odraslih bolesnika s hipertenzijom i šećernom bolešću tipa 2 u sklopu antihipertenzivne terapije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena preporučena početna doza i doza održavanja iznosi 150 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje. Doza od 150 mg lijeka Aprovel jedanput na dan općenito osigurava bolju kontrolu krvnog tlaka u razdoblju od 24 sata nego doza od 75 mg. Međutim, u bolesnika na hemodijalizi i u bolesnika starijih od 75 godina može se razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg.

U bolesnika u kojih se bolest ne može dostatno kontrolirati dozom od 150 mg jedanput na dan, doza lijeka Aprovel može se povećati na 300 mg ili se mogu dodati drugi antihipertenzivi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Pokazalo se da dodavanje diuretika poput hidroklorotiazida ostvaruje aditivan učinak s lijekom Aprovel (vidjeti dio 4.5).

U hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenje treba započeti sa 150 mg irbesartana jedanput na dan i dozu titrirati do 300 mg jedanput na dan, što je doza održavanja koja se preporučuje za liječenje bubrežne bolesti.

Dokaz koristi lijeka Aprovel na bubrežnu funkciju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 zasniva se na ispitivanjima u kojima se irbesartan prema potrebi uzimao kao dopuna ostaloj antihipertenzivnoj terapiji za postizanje ciljnog krvnog tlaka (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika na hemodijalizi treba razmotriti započinjanje liječenja nižom početnom dozom od 75 mg (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Starije osobe

Iako za bolesnike starije od 75 godina treba razmotriti započinjanje terapije dozom od 75 mg, dozu obično nije potrebno prilagoditi u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Aprovel u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Istodobna primjena lijeka Aprovel s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Smanjenje intravaskularnog volumena: simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika sa hipovolemijom i/ili hiponatrijemijom zbog snažne diuretske terapije, restriksijske dijetе sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja treba korigirati prije primjene lijeka Aprovel.

Renovaskularna hipertenzija: povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu. Iako to još nije potvrđeno za Aprovel, sličan učinak može se očekivati s antagonistima receptora angiotenzina II.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega: kad Aprovel uzimaju bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički kontrolirati serumske razine kalija i kreatinina. Nema iskustava s primjenom lijeka Aprovel u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Hipertenzivni bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću: učinak irbesartana na događaje povezane s bubrežima i kardiovaskularnim sustavom nije bio ujednačen u svim podskupinama u analizi rezultata ispitivanja bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću. Posebice je bio slabije izražen u žena i bolesnika koji nisu bijele rase (vidjeti dio 5.1).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Hiperkalijemija: kao i kod ostalih lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, tijekom liječenja lijekom Aprovel može se pojaviti hiperkalijemija, posebice ako je prisutna oštećena bubrežna funkcija, izražena proteinurija zbog dijabetičke bubrežne bolesti i/ili zatajenje srca. Preporučuje se česta kontrola serumskog kalija u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Hipoglikemija: Aprovel može izazvati hipoglikemiju, osobito u bolesnika sa šećernom bolešću. U bolesnika liječenih inzulinom ili antidijabeticima potrebno je razmotriti odgovarajuću kontrolu glukoze u krvi; kada je to indicirano, može biti potrebno prilagoditi doze inzulina ili antidijabetika (vidjeti dio 4.5).

Intestinalni angioedem:

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući lijek Aprovel (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Aprovel i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne povlačenje simptoma.

Litij: ne preporučuje se kombinacija litija i lijeka Aprovel (vidjeti dio 4.5).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija: kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, poseban oprez indiciran je u bolesnika s aortnom ili mitralnom stenozom ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam: bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Aprovel.

Općenito: u bolesnika u kojih vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonistima receptora angiotenzina II, koji utječu na taj sustav, povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije i rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.5). Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Kao što je zapaženo kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, irbesartan i ostali antagonisti angiotenzina očigledno su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niskog renina u populaciji hipertoničara crne rase (vidjeti dio 5.1).

Trudnoća: tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju s utvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je to primjereno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Pedijatrijska populacija: irbesartan je ispitivan u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 6 do 16 godina, ali trenutni podaci nisu dostatni da bi podržali proširenje primjene na djecu, sve dok ne budu dostupni dodatni podaci (vidjeti dio 4.8, 5.1 i 5.2).

Pomoćne tvari:

Aprovel 300 mg filmom obložena tableta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Aprovel 300 mg filmom obložena tableta sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Diuretici i drugi antihipertenzivni lijekovi: drugi antihipertenzivi mogu pojačati hipotenzivni učinak irbesartana. Aprovel se, međutim, pokazao sigurnim za primjenu s ostalim antihipertenzivnim lijekovima poput beta blokatora, dugodjelujućih blokatora kalcijevih kanala i tiazida. Prethodno liječenje visokim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena i rizika od pojave hipotenzije prilikom uvođenja terapije lijekom Aprovel (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji sadrže aliskiren ili ACE inhibitori: podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nadomjesci kalija i diuretici koji štede kalij: na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili ostalih lijekova koji mogu povećati serumsku razinu kalija (npr. heparin) može izazvati porast serumskog kalija te se, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Litij: tijekom istodobne primjene litija i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima prijavljen je reverzibilan porast koncentracije serumskog litija i njegove toksičnosti. Do sada su vrlo rijetko prijavljeni slični učinci s irbesartanom. Ta se kombinacija, stoga, ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljiva kontrola serumске razine litija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: kad se antagonisti angiotenzina II primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. selektivnim inhibitorima COX-2, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g/dan) i neselektivnim NSAIL) moguć je oslabljeni antihipertenzivni učinak.

Kao i s ACE inhibitorima, istodobna primjena antagonista angiotenzina II i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i porast serumskog kalija, posebice u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, posebice u starijih. Bolesnike treba na primjeren način hidrirati te na početku primjene istodobne terapije treba kontrolirati bubrežnu funkciju, kao i periodički nakon toga.

Repaglinid: irbesartan može inhibirati prijenosnik organskih aniona 1B1 (OATP1B1). U kliničkom je ispitivanju prijavljeno da je irbesartan povećao 1,8 puta vrijednosti C_{max} i 1,3 puta vrijednost AUC-a repaglinida (supstrata OATP1B1) kada se primjenjivao 1 sat prije repaglinida. U drugom ispitivanju nisu prijavljene relevantne farmakokinetičke interakcije kada su se dva lijeka primjenjivala istodobno. Stoga, možda će biti potrebna prilagodba doze antidijabetika kao što je repaglinid (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije o interakcijama irbesartana: u kliničkim ispitivanjima hidroklorotiazid nije utjecao na farmakokinetiku irbesartana. Irbesartan se uglavnom metabolizira pomoću CYP2C9 i u

manjoj mjeri glukuronidacijom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije kod istodobne primjene irbesartana i varfarina, lijeka koji se metabolizira pomoću CYP2C9. Nisu ispitivani učinci induktora CYP2C9 poput rifampicina na farmakokinetiku irbesartana. Farmakokinetika digoksina nije se promijenila kod istodobne primjene irbesartana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Uzimanje antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindicirano je tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja nisu bili dostatni za donošenje zaključaka. Manji porast rizika, međutim, ne može se isključiti. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, slični rizici mogli bi postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju s potvrđenom sigurnošću primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti terapija antagonistima receptora angiotenzina II te, ako je to primjereno, uvesti drugu terapiju.

Poznato je da u ljudi terapija antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Ako je došlo do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da nema dostupnih podataka o upotrebi lijeka Aprovel tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja i prednost treba dati drugoj terapiji s ustanovljenim boljim profilom sigurnosti primjene, osobito kada se doji novorođenče ili nedonošče.

Nije poznato izlučuju li se irbesartan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na štakorima pokazali su da se irbesartan ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Primjena irbesartana nije utjecala na plodnost ispitivanih štakora i njihovog potomstva, do doza koje su inducirale prve znakove parentalne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkih svojstava, irbesartan ne bi trebao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prilikom upravljanja vozilima i strojevima potrebno je uzeti u obzir da se tijekom terapije mogu pojaviti omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovali bolesnici s hipertenzijom, ukupna incidencija štetnih događaja nije se razlikovala između skupine koja je uzimala irbesartan (56,2%) i placebo skupine (56,5%). Prekid terapije zbog određenih kliničkih ili laboratorijskih štetnih događaja bio je manje čest u bolesnika liječenih irbesartanom (3,3%) nego u skupini bolesnika koji su primali placebo (4,5%). Incidencija štetnih događaja nije bila povezana s dozom (unutar preporučenog raspona doza), spolom, dobi, rasom ni trajanjem liječenja.

U bolesnika koji boluju od hipertenzije i šećerne bolesti s mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom prijavljene su ortostatska omaglica i ortostatska hipotenzija u njih 0,5%, dakle manje često, ali s većom učestalošću nego kod placeba.

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene u placebom kontroliranim ispitivanjima, u kojima je 1965 hipertenzivnih bolesnika primalo irbesartan. Pojmovi označeni zvjezdicom (*) odnose se na nuspojave koje su dodatno prijavljene u više od 2% dijabetičkih hipertenzivnih bolesnika s kroničnom insuficijencijom bubrega i manifestnom proteinurijom i to češće nego kod placeba.

Učestalost nuspojava u nastavku teksta definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Također su navedene dodatne nuspojave koje su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, a proizlaze iz spontanog prijavljivanja.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Nepoznato: anemija, trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti kao što su angioedem, osip, urtikarija, anafilaktička reakcija, anafilaktički šok

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hiperkalijemija, hipoglikemija

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica, ortostatska omaglica*

Nepoznato: vrtoglavica, glavobolja

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: tinitus

Srčani poremećaji

Manje često: tahikardija

Krvožilni poremećaji

Često: ortostatska hipotenzija*

Manje često: crvenilo praćeno osjećajem vrućine

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: kašalj

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina/povraćanje
Manje često: proljev, dispepsija/žgaravica
Rijetko: intestinalni angioedem
Nepoznato: disgeuzija

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: žutica
Nepoznato: hepatitis, abnormalna funkcija jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: leukocitoklastični vaskulitis

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: mišićno-koštana bol*
Nepoznato: artralgija, mialgija (u nekim slučajevima povezana s povećanom koncentracijom kreatin kinaze u plazmi), grčevi mišića

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: oštećena funkcija bubrega, uključujući slučajeve zatajenja bubrega u rizičnoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Manje često: seksualna disfunkcija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor
Manje često: bol u prsištu

Pretrage

Vrlo često: hiperkalijemija* se javljala češće u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih irbesartanom nego u skupini koja je primala placebo. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom, mikroalbuminurijom i normalnom bubrežnom funkcijom, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila u 29,4% bolesnika koji su primali 300 mg irbesartana i u 22% bolesnika u placebo skupini. U bolesnika sa šećernom bolešću i hipertenzijom s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom, hiperkalijemija ($\geq 5,5$ mEq/L) se razvila u 46,3% bolesnika koji su primali irbesartan te u 26,3% bolesnika u placebo skupini.

Često: zabilježen je značajan porast kreatin kinaze u plazmi (1,7%) u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Niti jedan od tih slučajeva nije povezan s poremećajima mišićno-koštanog sustava koje je bilo moguće utvrditi.

Smanjenje razine hemoglobina*, koje nije bilo klinički značajno, zabilježeno je u 1,7% hipertenzivnih bolesnika s uznapredovalom dijabetičkom bubrežnom bolešću koji su primali irbesartan.

Pedijatrijska populacija

U trotjednoj dvostruko slijepoj fazi randomiziranog kliničkog ispitivanja u koju je bilo uključeno 318 djece i adolescenata s hipertenzijom u dobi od 6 do 16 godina pojavile su se sljedeće nuspojave: glavobolja (7,9%), hipotenzija (2,2%), omaglica (1,9%), kašalj (0,9%). U otvorenom razdoblju ovoga ispitivanja, u trajanju od 26 tjedana, najčešće opažene laboratorijske abnormalnosti bile su povećana koncentracija kreatinina (6,5%) i povišene vrijednosti CK u 2% djece koja su primila lijek.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Iskustvo je pokazalo da nije bilo toksičnog djelovanja irbesartana u odraslih ljudi koji su bili izloženi dozama do 900 mg/dan tijekom 8 tjedana. Najčešće očekivane manifestacije predoziranja su hipotenzija i tahikardija. Zbog predoziranja može se pojaviti i bradikardija. Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja lijekom Aprovel. Bolesnika je potrebno pomno nadzirati, a liječenje treba biti potpuno i simptomatsko. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja i/ili lavazu želuca. Za liječenje predoziranja može biti koristan aktivni ugljen. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti.
ATK oznaka: C09C A04

Mehanizam djelovanja:

Irbesartan je snažan, oralno aktivan, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Očekuje se da blokira sve aktivnosti angiotenzina II posredovane AT₁ receptorom, bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT₁) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i razine angiotenzina II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi. Pri preporučenim dozama irbesartan ne utječe značajno na razinu serumskog kalija. Irbesartan ne inhibira ACE (kininazu II), enzim koji stvara angiotenzin-II te degradira bradikinin u neaktivne metabolite. Irbesartan ne treba metaboličku aktivaciju za svoje djelovanje.

Klinička djelotvornost:

Hipertenzija

Irbesartan snižava krvni tlak uz minimalne promjene srčanog ritma. Sniženje krvnog tlaka ovisno je o dozi pri doziranju jedanput na dan, s tendencijom prema platou pri dozama većim od 300 mg. Doze od 150-300 mg jedanput na dan smanjuju krvni tlak u ležećem ili sjedećem položaju u vrijeme najniže koncentracije u krvi (to jest 24 sata nakon uzimanja doze) i to u prosjeku za 8-13/5-8 mmHg (sistolički/dijastolički) više od placeba.

Najveće sniženje tlaka postiže se unutar 3-6 sati nakon primjene, a učinak sniženog tlaka održava se najmanje 24 sata. U 24 sata snižavanje krvnog tlaka bilo je 60-70% vršnog dijastoličkog i sistoličkog odgovora pri preporučenim dozama. Jednokratno dnevno doziranje od 150 mg tijekom 24 sata pokazuje najniži i prosječni terapijski odgovor sličan doziranju iste ukupne doze dva puta na dan.

Učinak lijeka Aprovel na snižavanje krvnog tlaka vidljiv je unutar 1-2 tjedna, s maksimalnim učinkom nakon 4-6 tjedana od početka terapije. Antihipertenzivni učinci održani su tijekom dugotrajnog liječenja. Nakon prekida liječenja, krvni tlak se postupno vraća na početne vrijednosti. Nije zabilježena pojava veće (*rebound*) hipertenzije.

Učinci irbesartana i tiazidskih diuretika na snižavanje krvnog tlaka su aditivni. U bolesnika u kojih irbesartan u monoterapiji nedostavno kontrolira krvni tlak dodavanje male doze hidroklorotiazida (12,5 mg) jedanput na dan za ishod ima dodatno snižavanje krvnog tlaka, korigirano za placebo, u vrijeme najniže koncentracije u krvi od 7-10/3-6 mmHg (sistolčki/dijastolčki).

Dob i spol ne utječu na djelotvornost lijeka Aprovel. Kao što je to slučaj s ostalim lijekovima koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, hipertenzivni bolesnici crne rase slabije reagiraju na monoterapiju irbesartanom. Kada se irbesartan daje istodobno s niskom dozom hidroklorotiazida (npr. 12,5 mg dnevno), antihipertenzivni odgovor u bolesnika crne rase sličan je onome u pripadnika bijele rase.

Nema klinički važnog učinka na mokraćnu kiselinu u serumu niti na urinarno izlučivanje mokraćne kiseline.

Pedijatrijska populacija

Smanjenje krvnog tlaka ispitivano je tijekom tri tjedna pri primjeni ciljanih titriranih doza od 0,5 mg/kg (niska doza), 1,5 mg/kg (srednja doza) i 4,5 mg/kg (visoka doza) irbesartana u 318 djece i adolescenata s hipertenzijom ili rizikom od hipertenzije (šećerna bolest, hipertenzija u povijesti bolesti obitelji) u dobi od 6 do 16 godina. Nakon tri tjedna srednja vrijednost smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti za primarnu varijablu djelotvornosti, sistolički krvni tlak u sjedećem položaju kod najniže koncentracije u krvi (SjSKT), iznosila je 11,7 mmHg (niska doza), 9,3 mmHg (srednja doza) i 13,2 mmHg (visoka doza). Nije zapažena značajna razlika između doza. Prilagođena srednja vrijednost promjene dijastoličkog krvnog tlaka u sjedećem položaju (SjDKT) u „najnižoj točki djelovanja“ bila je sljedeća: 3,8 mmHg (niska doza), 3,2 mmHg (srednja doza) i 5,6 mmHg (visoka doza). Tijekom sljedeća dva tjedna kada su bolesnici ponovo randomizirani ili na lijek ili na placebo, bolesnici na placebo imali su porast od 2,4 i 2,0 mmHg za SjSKT i SjDKT, u usporedbi s promjenom od +0,1 i -0,3 mmHg u bolesnika na svim dozama irbesartana (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 s bubrežnom bolešću

Kliničko ispitivanje „Ispitivanje irbesartana u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom“ (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, IDNT*) pokazuje da irbesartan smanjuje progresiju bubrežne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom i manifestnom proteinurijom. IDNT je bilo dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje morbiditeta i mortaliteta u kojem su uspoređivani Aprovel, amlodipin i placebo. U 1715 hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, proteinurijom ≥ 900 mg/dan i serumskim kreatininom u rasponu od 1,0 do 3,0 mg/dl ispitivan je dugotrajan učinak lijeka Aprovel (prosječno 2,6 godina) na progresiju bubrežne bolesti i svih uzroka mortaliteta. Bolesnici su titrirani od 75 mg do doze održavanja od 300 mg lijeka Aprovel, od 2,5 mg do 10 mg amlodipina ili placeba do granice podnošljivosti.

Bolesnici u svim liječenim skupinama obično su uzimali između 2 i 4 antihipertenzivna lijeka (npr. diuretike, beta blokatore, alfa blokatore) kako bi postigli unaprijed definirani krvni tlak od $\leq 135/85$ mmHg ili smanjenje sistoličkog tlaka za 10 mmHg ako je početna vrijednost bila > 160 mmHg. U skupini koja je primala placebo 60% bolesnika postiglo je ciljni krvni tlak dok je ta vrijednost bila 76% u skupini koja je primala irbesartan, odnosno 78% u skupini koja je primala amlodipin. Irbesartan značajno snižava relativni rizik u primarnoj kombiniranoj mjeri ishoda udvostručavanja serumskog kreatinina, terminalne faze bubrežne bolesti ili svih uzroka mortaliteta. Približno 33% bolesnika u irbesartan skupini dostiglo je primarnu složenu mjeru ishoda ispitivanja za bubrežnu bolest, u usporedbi sa 39% u placebo i 41% u amlodipin skupini [smanjenje relativnog rizika za 20% u odnosu na placebo ($p=0,024$) i smanjenje relativnog rizika za 23% u usporedbi s amlodipinom ($p=0,006$)]. Kad su se analizirale individualne komponente primarne mjere ishoda, nisu

zabilježeni učinci na sve uzroke smrtnosti, dok je zabilježen pozitivan trend u smanjenju terminalne faze bubrežne bolesti i značajno smanjenje u udvostručavanju serumskog kreatinina.

Za učinak liječenja ocjenjivane su podskupine prema spolu, rasi, dobi, trajanju šećerne bolesti, početnom krvnom tlaku, serumskom kreatininu i brzini izlučivanja albumina. U podskupinama žena i pripadnika crne rase, koji su činili 32% odnosno 26% ukupne populacije u ispitivanju, nisu bili vidljivi povoljni učinci na bubrege, premda to intervali pouzdanosti nisu isključivali. Za sekundarnu mjeru ishoda ispitivanja, fatalne i nefatalne kardiovaskularne događaje, u sveukupnoj ispitivanoj populaciji nije bilo razlika između tri skupine, iako je zabilježena povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda u žena i smanjena incidencija nefatalnog infarkta miokarda u muškaraca u skupini koja je primala irbesartan u odnosu na onu koja je primala placebo. Povećana incidencija nefatalnog infarkta miokarda i moždanog udara zabilježena je u žena iz skupine koja je primala irbesartan u odnosu na skupinu koja je primala amlodipin, dok je u sveukupnoj populaciji hospitalizacija zbog srčanog zatajenja bila smanjena. Međutim nije pronađeno odgovarajuće objašnjenje ovih nalaza u žena.

Kliničko ispitivanje „Učinak irbesartana na mikroalbuminuriju u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (IRMA 2)“ pokazuje da 300 mg irbesartana odgađa progresiju do izražene proteinurije u bolesnika s mikroalbuminurijom. IRMA 2 bilo je placebo kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje morbiditeta u 590 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, mikroalbuminurijom (30-300 mg/dan) i normalnom bubrežnom funkcijom (serumski kreatinin $\leq 1,5$ mg/dl u muškaraca i $< 1,1$ mg/dl u žena). U ispitivanju su ispitivani dugotrajni učinci (2 godine) lijeka Aprovel na progresiju klinički izražene proteinurije (brzina izlučivanja albumina u mokraću > 300 mg/dan i porast u vrijednostima brzine izlučivanja albumina u mokraću od najmanje 30% u odnosu na početne vrijednosti). Unaprijed definirani ciljni krvni tlak bio je $\leq 135/85$ mmHg. Dodatni antihipertenzivi (isključujući ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala) dodavani su prema potrebi kako bi se postigao ciljni krvni tlak. Dok je sličan krvni tlak postignut u svim ispitivanim skupinama, manje bolesnika u skupini koja je primala 300 mg irbesartana (5,2%) dostiglo je mjeru ishoda manifestne proteinurije u odnosu na skupinu koja je primala placebo (14,9%) ili na skupinu koja je primala 150 mg irbesartana (9,7%), pokazujući smanjenje relativnog rizika za 70% pri primjeni veće doze u odnosu na placebo ($p=0,0004$). Pridruženo poboljšanje brzine glomerularne filtracije nije zabilježeno tijekom prva tri mjeseca liječenja. Smanjenje progresije kliničke proteinurije bilo je vidljivo nakon tri mjeseca i nastavilo se tijekom 2 godine. Regresija do normoalbuminurije (< 30 mg/dan) bila je češća u skupini koja je primala lijek Aprovel u dozi od 300 mg (34%) nego u skupini koja je primala placebo (21%).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su

numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene irbesartan se dobro apsorbira: ispitivanja apsolutne bioraspoloživosti pokazala su vrijednosti od približno 60-80%.

Distribucija

Istodobno uzimanje s hranom ne utječe značajno na bioraspoloživost irbesartana. Vezivanje za proteine plazme iznosi približno 96%, s neznatnim vezanjem za krvne stanice. Volumen distribucije iznosi 53-93 litre.

Biotransformacija

Nakon peroralne ili intravenske primjene ^{14}C irbesartana, 80-85% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi odnosi se na nepromijenjeni irbesartan. Irbesartan se metabolizira u jetri glukuronidnom konjugacijom i oksidacijom. Glavni cirkulirajući metabolit je irbesartan glukuronid (oko 6%). *In vitro* ispitivanja upućuju da se irbesartan primarno oksidira pomoću enzima CYP2C9 citokroma P450, dok izoenzim CYP3A4 ima neznatan učinak.

Linearnost/nelinearnost

Irbesartan pokazuje linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi pri rasponu doza od 10 do 600 mg. Zabilježen je neproporcionalan porast u oralnoj apsorpciji pri dozama većima od 600 mg (doza dvostruko veća od maksimalne preporučene doze), ali mehanizam ovoga je nepoznat. Vršne koncentracije u plazmi postižu se 1,5 do 2 sata nakon peroralne primjene. Ukupni tjelesni klirens iznosi 157–176 ml/min, a bubrežni klirens 3–3,5 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije irbesartana iznosi 11-15 sati. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se 3 dana nakon uvođenja doziranja jedanput na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana (< 20%) zabilježeno je u plazmi nakon primjene opetovanih doza jedanput na dan. U ispitivanju su zabilježene nešto veće koncentracije irbesartana u plazmi u hipertenzivnih bolesnika. Međutim, nije bilo razlika što se tiče poluvijeka i nakupljanja irbesartana. Stoga nije potrebna prilagodba doze u žena. Vrijednosti AUC i $C_{\max}$ irbesartana također su bile nešto veće u starijih ispitanika (≥ 65 godina) u usporedbi s mlađima (18-40 godina). Međutim, terminalni poluvijek nije bio značajno promijenjen. Stoga nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

Eliminacija

Irbesartan i njegovi metaboliti eliminiraju se putem žuči i bubrega. Nakon peroralne ili i.v. primjene ^{14}C irbesartana, približno 20% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a ostatak u stolici. Manje od 2% doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog irbesartana.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika irbesartana proučavana je tijekom 4 tjedna u 23 djece s hipertenzijom, nakon primjene jednokratne i višekratnih dnevnih doza (2 mg/kg) do maksimalne dnevne doze od 150 mg irbesartana. Od 23 djece, rezultati farmakokinetike za 21 dijete mogli su se usporediti s farmakokinetikom u odraslih (12 djece u dobi iznad 12 godina i 9 djece u dobi od 6 do 12 godina). Rezultati su pokazali da su $C_{\max}$, AUC i brzine klirensa usporedivi s onima uočenim u odraslih bolesnika koji su uzimali 150 mg irbesartana na dan. Ograničeno nakupljanje irbesartana u plazmi (18%) opaženo je nakon ponovljenog doziranja jedanput dnevno.

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u bolesnika na hemodijalizi, farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni. Irbesartan se ne uklanja hemodijalizom.

Oštećena funkcija jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom farmakokinetički parametri irbesartana nisu bitno promijenjeni.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije bilo znakova abnormalne sistemske toksičnosti niti toksičnosti za ciljni organ pri klinički relevantnim dozama. U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, velike doze irbesartana (≥ 250 mg/kg/dan u štakora i ≥ 100 mg/kg/dan u makaki majmuna) uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina, hematokrita). Pri vrlo visokim dozama (≥ 500 mg/kg/dan) irbesartan je izazvao degenerativne promjene na bubrezima (poput intersticijskog nefritisa, tubularne distenzije, bazofilnih tubula, povećane koncentracije ureje i kreatinina u plazmi) u štakora i makaki majmuna, što se smatra posljedicom hipotenzivnih učinaka lijeka koji dovode do smanjenja perfuzije bubrega. Nadalje, irbesartan je izazivao hiperplaziju/hipertrofiju jukstaglomerularnih stanica (u štakora pri dozi od ≥ 90 mg/kg/dan, u makaki majmuna pri dozi od ≥ 10 mg/kg/dan). Sve navedene promjene uzrokovane su farmakološkim djelovanjem irbesartana. Nije izgledno da je, pri terapijskim dozama irbesartana u ljudi, hiperplazija/hipertrofija bubrežnih jukstaglomerularnih stanica od bilo kakve važnosti.

Nije bilo znakova mutagenosti, klastogenosti ni kancerogenosti.

Nije zabilježen utjecaj na plodnost i reproduktivnu učinkovitost u istraživanjima na mužjacima i ženkama štakora, čak ni pri oralnim dozama irbesartana koje su uzrokovale određenu parentalnu toksičnost (doze od 50 do 650 mg/kg/dnevno), uključujući mortalitet pri najvišim dozama. Nije zabilježen značajan utjecaj na broj žutih tijela, broj implantacija niti broj živih fetusa. Irbesartan nije utjecao na preživljenje, razvoj ni reprodukciju potomstva. Istraživanja na životinjama pokazuju da je radioaktivno označeni irbesartan uočen u fetusima štakora i kunića. Irbesartan se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji.

Ispitivanja irbesartana na životinjama pokazala su prolazne toksične učinke (povećana kavitacija bubrežnog pelvisa, hidroureter ili supkutani edem) u fetusa štakora, koji su se povukli nakon okota. Pobačaj ili rana resorpcija opaženi su u kunića pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost kod majke, uključujući i smrtnost. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u štakora ni kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

karmelozanatrij, umrežena

hipromeloza

silicijev dioksid

magnezijev stearat

Film-ovojnica:

laktoza hidrat

hipromeloza

titanijev dioksid
makrogol 3000
karnauba vosak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija s 14 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 28 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 30 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 56 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 84 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 90 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 98 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC/aluminij blisterima.
Kutija s 56 x 1 filmom obloženom tabletom u PVC/PVDC/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 1997.
Datum posljednje obnove: 27. kolovoza 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Aprovel 75 mg tablete
irbesartan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 75 mg irbesartana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Aprovel 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

Aprovel 75 mg tablete
irbesartan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

14 - 28 - 56 - 98 tableta:

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

56 x 1 tableta:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Aprovel 150 mg tablete
irbesartan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg irbesartana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Aprovel 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

Aprovel 150 mg tablete
irbesartan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

14 - 28 - 56 - 98 tableta:

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

56 x 1 tableta:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Aprovel 300 mg tablete
irbesartan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg irbesartana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Aprovel 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

Aprovel 300 mg tablete
irbesartan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

14 - 28 - 56 - 98 tableta:

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

56 x 1 tableta:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Aprovel 75 mg filmom obložene tablete
irbesartan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 75 mg irbesartana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Aprovel 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

Aprovel 75 mg tablete
irbesartan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tableta:

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

30 - 56 x 1 - 90 tableta:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Aprovel 150 mg filmom obložene tablete
irbesartan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg irbesartana

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Aprovel 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

Aprovel 150 mg tablete
irbesartan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tableta:

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

30 - 56 x 1 - 90 tableta:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Aprovel 300 mg filmom obložene tablete
irbesartan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg irbesartana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: također sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Aprovel 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

Aprovel 300 mg tablete
irbesartan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tableta:

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

30 - 56 x 1 - 90 tableta:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika
Aprovel 75 mg tablete
irbesartan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Aprovel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aprovel
3. Kako uzimati Aprovel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Aprovel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Aprovel i za što se koristi

Aprovel pripada skupini lijekova koja se naziva antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Aprovel sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka. Aprovel usporava slabljenje bubrežne funkcije u bolesnika koji imaju povišen krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2.

Aprovel se primjenjuje u odraslih bolesnika za

- liječenje visokog krvnog tlaka (*esencijalne hipertenzije*)
- zaštitu bubrega u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju povišeni krvni tlak i laboratorijski dokazanu oslabljenu bubrežnu funkciju.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aprovel

Nemojte uzimati Aprovel

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (također se preporučuje izbjegavati Aprovel i u ranoj trudnoći - vidjeti dio o trudnoći)
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Aprovel **ako se nešto od dolje navedenog odnosi na Vas:**

- ako Vas muči **prekomjerno povraćanje ili proljev**
- ako imate **problema s bubrezima**
- ako imate **srčanih problema**
- ako uzimate Aprovel zbog **dijabetičke bolesti bubrega**. U tom će Vam slučaju Vaš liječnik možda raditi redovite pretrage krvi, posebno određivanje koncentracije kalija u krvi u slučaju oslabljene funkcije bubrega
- ako Vam **razina šećera u krvi postane niska** (simptomi mogu uključivati znojenje, slabost, glad, omaglicu, drhtanje, glavobolju, navale crvenila ili bljedilo, utrnulost, ubrzano lupanje srca), posebno ako se liječite od šećerne bolesti.

- ako trebate **ići na bilo kakav kirurški zahvat** ili trebate **primiti anestezije**
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren.

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka Aprovel, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati Aprovel bez savjetovanja s liječnikom.

Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati Aprovel“.

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Aprovel se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći. Ne smijete ga uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako ga uzimate u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek ne smiju uzimati djeca ni adolescenti jer sigurnost i djelotvornost lijeka nisu još u potpunosti utvrđene.

Drugi lijekovi i Aprovel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte uzimati Aprovel” i “Upozorenja i mjere opreza”).

Možda ćete trebati obaviti pretrage krvi ako uzimate:

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji čuvaju kalij (kao što su neki diuretici)
- lijekove koji sadrže litij
- repaglinid (lijek koji se koristi za snižavanje razine šećera u krvi)

Učinak irbesartana može se smanjiti ako uzimate lijekove protiv bolova poznate kao nesteroidni protuupalni lijekovi.

Aprovel s hranom i pićem

Aprovel se može uzeti s hranom ili bez nje.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete uzimati Aprovel prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka Aprovel. Aprovel se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako ga uzimate u tom razdoblju.

Dojenje

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite svog liječnika. Aprovel se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

Upravljanje vozilima i strojevima

Aprovel ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebate se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

Aprovel sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Aprovel sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Aprovel

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Način primjene

Aprovel je namijenjen za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Aprovel se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da nastavite uzimati Aprovel sve dok Vam liječnik ne kaže drukčije.

- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom**
Uobičajena doza iznosi 150 mg jedanput na dan (dvije tablete na dan). Doza se kasnije može povećati na 300 mg (četiri tablete na dan) jedanput na dan, ovisno o vrijednostima krvnog tlaka.
- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom i šećernom bolešću tipa 2 te bolešću bubrega**
U bolesnika koji imaju visoki krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2 preporučena doza održavanja za liječenje pridružene bolesti bubrega iznosi 300 mg (četiri tablete na dan) jedanput na dan.

Liječnik može preporučiti nižu dozu, posebice na početku liječenja određene skupine bolesnika kao što su **bolesnici na hemodijalizi ili stariji od 75 godina**.

Maksimalan učinak na sniženje krvnog tlaka trebao bi se postići za 4-6 tjedana nakon početka liječenja.

Primjena u djece i adolescenata

Aprovel se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svom liječniku.

Ako uzmete više lijeka Aprovel nego što se trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Aprovel

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Kao i kod ostalih sličnih lijekova, zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usnica i/ili jezika u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma ili osjetite nedostatak zraka, **prestanite uzimati Aprovel i odmah se javite liječniku.**

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima liječenima lijekom Aprovel prijavljene su sljedeće nuspojave:

- Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): ako imate povišen krvni tlak i šećernu bolest tipa 2 te bolest bubrega, krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti kalija.
- Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba): omaglica, mučnina/povraćanje, umor, a krvne pretrage mogu pokazati povišenu razinu enzima specifičnog za mišićnu i srčanu funkciju (enzim kreatinin kinaza). U bolesnika s povišenim krvnim tlakom, šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću također su prijavljeni omaglica i nizak krvni tlak nakon ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja, bol u zglobovima ili mišićima i smanjene razine proteina u crvenim krvnim stanicama (hemoglobina).
- Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): ubrzan srčani ritam, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kašalj, proljev, probavni poremećaji/žgaravica, problemi sa seksualnom funkcijom, bol u prsištu.
- Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): intestinalni angioedem: oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

Neke nuspojave prijavljene su otkad je Aprovel na tržištu. Nuspojave čija učestalost nije poznata su: vrtoglavica, glavobolja, poremećaji okusa, zvonjenje u ušima, grčevi u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija – simptomi mogu uključivati umor, glavobolje, nedostatak zraka tijekom vježbanja, omaglicu i blijedi izgled), smanjen broj krvnih pločica, poremećaj funkcije jetre, povišena razina kalija u krvi, oslabljena funkcija bubrega, upala malih krvnih žila koja uglavnom zahvaća kožu (stanje poznato kao leukocitoklastični vaskulitis), teške alergijske reakcije (anafilaktički šok) i niske razine šećera u krvi. Prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žuta boja kože i/ili bjeloočnica).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Aprovel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Aprovel sadrži

- Djelatna tvar je irbesartan. Jedna Aprovel 75 mg tableta sadrži 75 mg irbesartana.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat, magnezijev stearat, koloidni hidratizirani silicijev dioksid, prethodno geliran kukuruzni škrob i poloksamer 188. Vidjeti dio 2., „Aprovel sadrži laktozu”

Kako Aprovel izgleda i sadržaj pakiranja

Aprovel 75 mg tablete su bijele do gotovo bijele, bikonveksne i ovalne, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2771 na drugoj strani.

Aprovel 75 mg tablete dostupne su u blister pakiranjima s 14, 28, 56 ili 98 tableta. Dostupna su i pakiranja s 56 x 1 tabletom u blisterima djeljivim na jedinične doze za primjenu u bolnicama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač:

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

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 6616 47 50

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika
Aprovel 150 mg tablete
irbesartan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Aprovel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aprovel
3. Kako uzimati Aprovel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Aprovel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Aprovel i za što se koristi

Aprovel pripada skupini lijekova koja se naziva antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Aprovel sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka. Aprovel usporava slabljenje bubrežne funkcije u bolesnika koji imaju povišen krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2.

Aprovel se primjenjuje u odraslih bolesnika za

- liječenje visokog krvnog tlaka (*esencijalne hipertenzije*)
- zaštitu bubrega u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju povišeni krvni tlak i laboratorijski dokazanu oslabljenu bubrežnu funkciju.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aprovel

Nemojte uzimati Aprovel

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (također se preporučuje izbjegavati Aprovel i u ranoj trudnoći - vidjeti dio o trudnoći)
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Aprovel **ako se nešto od dolje navedenog odnosi na Vas:**

- ako Vas muči **prekomjerno povraćanje ili proljev**
- ako imate **problema s bubrežima**
- ako imate **srčanih problema**
- ako uzimate Aprovel zbog **dijabetičke bolesti bubrega**. U tom će Vam slučaju Vaš liječnik možda raditi redovite pretrage krvi, posebno određivanje koncentracije kalija u krvi u slučaju oslabljene funkcije bubrega
- ako Vam **razina šećera u krvi postane niska** (simptomi mogu uključivati znojenje, slabost, glad, omaglicu, drhtanje, glavobolju, navale crvenila ili bljedilo, utrnulost, ubrzano lupanje srca), posebno ako se liječite od šećerne bolesti.

- ako trebate **ići na bilo kakav kirurški zahvat** ili trebate **primiti anestezije**
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka Aprovel, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati Aprovel bez savjetovanja s liječnikom.

Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati Aprovel“.

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Aprovel se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći. Ne smijete ga uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako ga uzimate u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek ne smiju uzimati djeca ni adolescenti jer sigurnost i djelotvornost lijeka nisu još u potpunosti utvrđene.

Drugi lijekovi i Aprovel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte uzimati Aprovel” i “Upozorenja i mjere opreza”).

Možda ćete trebati obaviti pretrage krvi ako uzimate:

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji čuvaju kalij (kao što su neki diuretici)
- lijekove koji sadrže litij
- repaglinid (lijek koji se koristi za snižavanje razine šećera u krvi)

Učinak irbesartana može se smanjiti ako uzimate lijekove protiv bolova poznate kao nesteroidni protuupalni lijekovi.

Aprovel s hranom i pićem

Aprovel se može uzeti s hranom ili bez nje.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete uzimati Aprovel prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka Aprovel. Aprovel se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako ga uzimate u tom razdoblju.

Dojenje

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite svog liječnika. Aprovel se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

Upravljanje vozilima i strojevima

Aprovel ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebate se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

Aprovel sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Aprovel sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Aprovel

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Način primjene

Aprovel je namijenjen za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Aprovel se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da nastavite uzimati Aprovel sve dok Vam liječnik ne kaže drukčije.

- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom**
Uobičajena doza iznosi 150 mg jedanput na dan. Doza se kasnije može povećati na 300 mg (dvije tablete na dan) jedanput na dan, ovisno o vrijednostima krvnog tlaka.
- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom i šećernom bolešću tipa 2 te bolešću bubrega**
U bolesnika koji imaju visoki krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2 preporučena doza održavanja za liječenje pridružene bolesti bubrega iznosi 300 mg (dvije tablete na dan) jedanput na dan.

Liječnik može preporučiti nižu dozu, posebice na početku liječenja određene skupine bolesnika kao što su **bolesnici na hemodijalizi ili stariji od 75 godina**.

Maksimalan učinak na sniženje krvnog tlaka trebao bi se postići za 4-6 tjedana nakon početka liječenja.

Primjena u djece i adolescenata

Aprovel se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svom liječniku.

Ako uzmete više lijeka Aprovel nego što se trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Aprovel

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Kao i kod ostalih sličnih lijekova, zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usnica i/ili jezika u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma ili osjetite nedostatak zraka, **prestanite uzimati Aprovel i odmah se javite liječniku.**

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima liječenima lijekom Aprovel prijavljene su sljedeće nuspojave:

- Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): ako imate povišen krvni tlak i šećernu bolest tipa 2 te bolest bubrega, krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti kalija.
- Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba): omaglica, mučnina/povraćanje, umor, a krvne pretrage mogu pokazati povišenu razinu enzima specifičnog za mišićnu i srčanu funkciju (enzim kreatinin kinaza). U bolesnika s povišenim krvnim tlakom, šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću također su prijavljeni omaglica i nizak krvni tlak nakon ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja, bol u zglobovima ili mišićima i smanjene razine proteina u crvenim krvnim stanicama (hemoglobina).
- Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): ubrzan srčani ritam, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kašalj, proljev, probavni poremećaji/žgaravica, problemi sa seksualnom funkcijom, bol u prsištu.
- Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): intestinalni angioedem: oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

Neke nuspojave prijavljene su otkad je Aprovel na tržištu. Nuspojave čija učestalost nije poznata su: vrtoglavica, glavobolja, poremećaji okusa, zvonjenje u ušima, grčevi u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija – simptomi mogu uključivati umor, glavobolje, nedostatak zraka tijekom vježbanja, omaglicu i blijedi izgled), smanjen broj krvnih pločica, poremećaj funkcije jetre, povišena razina kalija u krvi, oslabljena funkcija bubrega, upala malih krvnih žila koja uglavnom zahvaća kožu (stanje poznato kao leukocitoklastični vaskulitis), teške alergijske reakcije (anafilaktički šok) i niske razine šećera u krvi. Prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žuta boja kože i/ili bjeloočnica).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Aprovel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Aprovel sadrži

- Djelatna tvar je irbesartan. Jedna Aprovel 150 mg tableta sadrži 150 mg irbesartana.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat, magnezijev stearat, koloidni hidratizirani silicijev dioksid, prethodno geliran kukuruzni škrob i poloksamer 188. Vidjeti dio 2., „Aprovel sadrži laktozu”

Kako Aprovel izgleda i sadržaj pakiranja

Aprovel 150 mg tablete su bijele do gotovo bijele, bikonveksne i ovalne, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2772 na drugoj strani.

Aprovel 150 mg tablete dostupne su u blister pakiranjima s 14, 28, 56 ili 98 tableta. Dostupna su i pakiranja s 56 x 1 tabletom u blisterima djeljivim na jedinične doze za primjenu u bolnicama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač:

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

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 6616 47 50

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika
Aprovel 300 mg tablete
irbesartan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Aprovel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aprovel
3. Kako uzimati Aprovel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Aprovel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Aprovel i za što se koristi

Aprovel pripada skupini lijekova koja se naziva antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Aprovel sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka. Aprovel usporava slabljenje bubrežne funkcije u bolesnika koji imaju povišen krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2.

Aprovel se primjenjuje u odraslih bolesnika za

- liječenje visokog krvnog tlaka (*esencijalne hipertenzije*)
- zaštitu bubrega u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju povišeni krvni tlak i laboratorijski dokazanu oslabljenu bubrežnu funkciju.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aprovel

Nemojte uzimati Aprovel

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (također se preporučuje izbjegavati Aprovel i u ranoj trudnoći - vidjeti dio o trudnoći)
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Aprovel **ako se nešto od dolje navedenog odnosi na Vas:**

- ako Vas muči **prekomjerno povraćanje ili proljev**
- ako imate **problema s bubrežima**
- ako imate **srčanih problema**
- ako uzimate Aprovel zbog **dijabetičke bolesti bubrega**. U tom će Vam slučaju Vaš liječnik možda raditi redovite pretrage krvi, posebno određivanje koncentracije kalija u krvi u slučaju oslabljene funkcije bubrega
- ako Vam **razina šećera u krvi postane niska** (simptomi mogu uključivati znojenje, slabost, glad, omaglicu, drhtanje, glavobolju, navale crvenila ili bljedilo, utrnulost, ubrzano lupanje srca), posebno ako se liječite od šećerne bolesti.

- ako trebate **ići na bilo kakav kirurški zahvat** ili trebate **primiti anestezije**
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka Aprovel, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati Aprovel bez savjetovanja s liječnikom.

Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati Aprovel“.

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Aprovel se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći. Ne smijete ga uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako ga uzimate u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek ne smiju uzimati djeca ni adolescenti jer sigurnost i djelotvornost lijeka nisu još u potpunosti utvrđene.

Drugi lijekovi i Aprovel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte uzimati Aprovel” i “Upozorenja i mjere opreza”).

Možda ćete trebati obaviti pretrage krvi ako uzimate:

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji čuvaju kalij (kao što su neki diuretici)
- lijekove koji sadrže litij
- repaglinid (lijek koji se koristi za snižavanje razine šećera u krvi)

Učinak irbesartana može se smanjiti ako uzimate lijekove protiv bolova poznate kao nesteroidni protuupalni lijekovi.

Aprovel s hranom i pićem

Aprovel se može uzeti s hranom ili bez nje.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete uzimati Aprovel prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka Aprovel. Aprovel se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako ga uzimate u tom razdoblju.

Dojenje

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite svog liječnika. Aprovel se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

Upravljanje vozilima i strojevima

Aprovel ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebate se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

Aprovel sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Aprovel sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Aprovel

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Način primjene

Aprovel je namijenjen za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Aprovel se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da nastavite uzimati Aprovel sve dok Vam liječnik ne kaže drukčije.

- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom**

Uobičajena doza iznosi 150 mg jedanput na dan. Doza se kasnije može povećati na 300 mg jedanput na dan, ovisno o vrijednostima krvnog tlaka.

- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom i šećernom bolešću tipa 2 te bolešću bubrega**

U bolesnika koji imaju visoki krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2 preporučena doza održavanja za liječenje pridružene bolesti bubrega iznosi 300 mg jedanput na dan.

Liječnik može preporučiti nižu dozu, posebice na početku liječenja određene skupine bolesnika kao što su **bolesnici na hemodijalizi ili stariji od 75 godina**.

Maksimalan učinak na sniženje krvnog tlaka trebao bi se postići za 4-6 tjedana nakon početka liječenja.

Primjena u djece i adolescenata

Aprovel se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svom liječniku.

Ako uzmete više lijeka Aprovel nego što se trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Aprovel

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Kao i kod ostalih sličnih lijekova, zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usnica i/ili jezika u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma ili osjetite nedostatak zraka, **prestanite uzimati Aprovel i odmah se javite liječniku.**

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima liječenima lijekom Aprovel prijavljene su sljedeće nuspojave:

- Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): ako imate povišen krvni tlak i šećernu bolest tipa 2 te bolest bubrega, krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti kalija.
- Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba): omaglica, mučnina/povraćanje, umor, a krvne pretrage mogu pokazati povišenu razinu enzima specifičnog za mišićnu i srčanu funkciju (enzim kreatinin kinaza). U bolesnika s povišenim krvnim tlakom, šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću također su prijavljeni omaglica i nizak krvni tlak nakon ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja, bol u zglobovima ili mišićima i smanjene razine proteina u crvenim krvnim stanicama (hemoglobina).
- Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): ubrzan srčani ritam, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kašalj, proljev, probavni poremećaji/žgaravica, problemi sa seksualnom funkcijom, bol u prsištu.
- Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): intestinalni angioedem: oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

Neke nuspojave prijavljene su otkad je Aprovel na tržištu. Nuspojave čija učestalost nije poznata su: vrtoglavica, glavobolja, poremećaji okusa, zvonjenje u ušima, grčevi u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija – simptomi mogu uključivati umor, glavobolje, nedostatak zraka tijekom vježbanja, omaglicu i blijedi izgled), smanjen broj krvnih pločica, poremećaj funkcije jetre, povišena razina kalija u krvi, oslabljena funkcija bubrega, upala malih krvnih žila koja uglavnom zahvaća kožu (stanje poznato kao leukocitoklastični vaskulitis), teške alergijske reakcije (anafilaktički šok) i niske razine šećera u krvi. Prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žuta boja kože i/ili bjeloočnica).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Aprovel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Aprovel sadrži

- Djelatna tvar je irbesartan. Jedna Aprovel 300 mg tableta sadrži 300 mg irbesartana.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat, magnezijev stearat, koloidni hidratizirani silicijev dioksid, prethodno geliran kukuruzni škrob i poloksamer 188. Vidjeti dio 2., „Aprovel sadrži laktozu”

Kako Aprovel izgleda i sadržaj pakiranja

Aprovel 300 mg tablete su bijele do gotovo bijele, bikonveksne i ovalne, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2773 na drugoj strani.

Aprovel 300 mg tablete dostupne su u blister pakiranjima s 14, 28, 56 ili 98 tableta. Dostupna su i pakiranja s 56 x 1 tabletom u blisterima djeljivim na jedinične doze za primjenu u bolnicama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač:

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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 6616 47 50

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika
Aprovel 75 mg filmom obložene tablete
irbesartan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Aprovel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aprovel
3. Kako uzimati Aprovel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Aprovel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Aprovel i za što se koristi

Aprovel pripada skupini lijekova koja se naziva antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Aprovel sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka. Aprovel usporava slabljenje bubrežne funkcije u bolesnika koji imaju povišen krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2.

Aprovel se primjenjuje u odraslih bolesnika za

- liječenje visokog krvnog tlaka (*esencijalne hipertenzije*)
- zaštitu bubrega u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju povišeni krvni tlak i laboratorijski dokazanu oslabljenu bubrežnu funkciju.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aprovel

Nemojte uzimati Aprovel

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (također se preporučuje izbjegavati Aprovel i u ranoj trudnoći - vidjeti dio o trudnoći)
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Aprovel **ako se nešto od dolje navedenog odnosi na Vas:**

- ako Vas muči **prekomjerno povraćanje ili proljev**
- ako imate **problema s bubrežima**
- ako imate **srčanih problema**
- ako uzimate Aprovel zbog **dijabetičke bolesti bubrega**. U tom će Vam slučaju Vaš liječnik možda raditi redovite pretrage krvi, posebno određivanje koncentracije kalija u krvi u slučaju oslabljene funkcije bubrega
- ako Vam **razina šećera u krvi postane niska** (simptomi mogu uključivati znojenje, slabost, glad, omaglicu, drhtanje, glavobolju, navale crvenila ili bljedilo, utrnulost, ubrzano lupanje srca), posebno ako se liječite od šećerne bolesti.

- ako trebate **ići na bilo kakav kirurški zahvat** ili trebate **primiti anestezije**
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka Aprovel, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati Aprovel bez savjetovanja s liječnikom.

Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati Aprovel“.

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Aprovel se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći. Ne smijete ga uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako ga uzimate u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek ne smiju uzimati djeca ni adolescenti jer sigurnost i djelotvornost lijeka nisu još u potpunosti utvrđene.

Drugi lijekovi i Aprovel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte uzimati Aprovel” i “Upozorenja i mjere opreza”).

Možda ćete trebati obaviti pretrage krvi ako uzimate:

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji čuvaju kalij (kao što su neki diuretici)
- lijekove koji sadrže litij
- repaglinid (lijek koji se koristi za snižavanje razine šećera u krvi)

Učinak irbesartana može se smanjiti ako uzimate lijekove protiv bolova poznate kao nesteroidni protuupalni lijekovi.

Aprovel s hranom i pićem

Aprovel se može uzeti s hranom ili bez nje.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete uzimati Aprovel prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka Aprovel. Aprovel se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako ga uzimate u tom razdoblju.

Dojenje

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite svog liječnika. Aprovel se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

Upravljanje vozilima i strojevima

Aprovel ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebate se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

Aprovel sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Aprovel sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Aprovel

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Način primjene

Aprovel je namijenjen za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Aprovel se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da nastavite uzimati Aprovel sve dok Vam liječnik ne kaže drukčije.

- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom**
Uobičajena doza iznosi 150 mg jedanput na dan (dvije tablete na dan). Doza se kasnije može povećati na 300 mg (četiri tablete na dan) jedanput na dan, ovisno o vrijednostima krvnog tlaka.
- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom i šećernom bolešću tipa 2 te bolešću bubrega**
U bolesnika koji imaju visoki krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2 preporučena doza održavanja za liječenje pridružene bolesti bubrega iznosi 300 mg (četiri tablete na dan) jedanput na dan.

Liječnik može preporučiti nižu dozu, posebice na početku liječenja određene skupine bolesnika kao što su **bolesnici na hemodijalizi ili stariji od 75 godina**.

Maksimalan učinak na sniženje krvnog tlaka trebao bi se postići za 4-6 tjedana nakon početka liječenja.

Primjena u djece i adolescenata

Aprovel se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svom liječniku.

Ako uzmete više lijeka Aprovel nego što se trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Aprovel

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Kao i kod ostalih sličnih lijekova, zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usnica i/ili jezika u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma ili osjetite nedostatak zraka, **prestanite uzimati Aprovel i odmah se javite liječniku.**

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima liječenima lijekom Aprovel prijavljene su sljedeće nuspojave:

- Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): ako imate povišen krvni tlak i šećernu bolest tipa 2 te bolest bubrega, krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti kalija.
- Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba): omaglica, mučnina/povraćanje, umor, a krvne pretrage mogu pokazati povišenu razinu enzima specifičnog za mišićnu i srčanu funkciju (enzim kreatinin kinaza). U bolesnika s povišenim krvnim tlakom, šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću također su prijavljeni omaglica i nizak krvni tlak nakon ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja, bol u zglobovima ili mišićima i smanjene razine proteina u crvenim krvnim stanicama (hemoglobina).
- Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): ubrzan srčani ritam, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kašalj, proljev, probavni poremećaji/žgaravica, problemi sa seksualnom funkcijom, bol u prsištu.
- Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): intestinalni angioedem: oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

Neke nuspojave prijavljene su otkad je Aprovel na tržištu. Nuspojave čija učestalost nije poznata su: vrtoglavica, glavobolja, poremećaji okusa, zvonjenje u ušima, grčevi u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija – simptomi mogu uključivati umor, glavobolje, nedostatak zraka tijekom vježbanja, omaglicu i blijedi izgled), smanjen broj krvnih pločica, poremećaj funkcije jetre, povišena razina kalija u krvi, oslabljena funkcija bubrega, upala malih krvnih žila koja uglavnom zahvaća kožu (stanje poznato kao leukocitoklastični vaskulitis), teške alergijske reakcije (anafilaktički šok) i niske razine šećera u krvi. Prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žuta boja kože i/ili bjeloočnica).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Aprovel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Aprovel sadrži

- Djelatna tvar je irbesartan. Jedna Aprovel 75 mg tableta sadrži 75 mg irbesartana.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanijev dioksid, makrogol 3000, karnauba vosak. Vidjeti dio 2., „Aprovel sadrži laktozu”

Kako Aprovel izgleda i sadržaj pakiranja

Aprovel 75 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele, bikonveksne i ovalne, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2871 na drugoj strani.

Aprovel 75 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima s 14, 28, 30, 56, 84, 90 ili 98 filmom obloženih tableta. Dostupna su i pakiranja s 56 x 1 filmom obloženom tabletom u blisterima djeljivim na jedinične doze za primjenu u bolnicama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač:

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

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 6616 47 50

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika
Aprovel 150 mg filmom obložene tablete
irbesartan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Aprovel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aprovel
3. Kako uzimati Aprovel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Aprovel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Aprovel i za što se koristi

Aprovel pripada skupini lijekova koja se naziva antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Aprovel sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka. Aprovel usporava slabljenje bubrežne funkcije u bolesnika koji imaju povišen krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2.

Aprovel se primjenjuje u odraslih bolesnika za

- liječenje visokog krvnog tlaka (*esencijalne hipertenzije*)
- zaštitu bubrega u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju povišeni krvni tlak i laboratorijski dokazanu oslabljenu bubrežnu funkciju.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aprovel

Nemojte uzimati Aprovel

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (također se preporučuje izbjegavati Aprovel i u ranoj trudnoći - vidjeti dio o trudnoći)
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Aprovel **ako se nešto od dolje navedenog odnosi na Vas:**

- ako Vas muči **prekomjerno povraćanje ili proljev**
- ako imate **problema s bubrežima**
- ako imate **srčanih problema**
- ako uzimate Aprovel zbog **dijabetičke bolesti bubrega**. U tom će Vam slučaju Vaš liječnik možda raditi redovite pretrage krvi, posebno određivanje koncentracije kalija u krvi u slučaju oslabljene funkcije bubrega
- ako Vam **razina šećera u krvi postane niska** (simptomi mogu uključivati znojenje, slabost, glad, omaglicu, drhtanje, glavobolju, navale crvenila ili bljedilo, utrnulost, ubrzano lupanje srca), posebno ako se liječite od šećerne bolesti.

- ako trebate **ići na bilo kakav kirurški zahvat** ili trebate **primiti anestezije**
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka Aprovel, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati Aprovel bez savjetovanja s liječnikom.

Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati Aprovel“.

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Aprovel se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći. Ne smijete ga uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako ga uzimate u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek ne smiju uzimati djeca ni adolescenti jer sigurnost i djelotvornost lijeka nisu još u potpunosti utvrđene.

Drugi lijekovi i Aprovel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte uzimati Aprovel” i “Upozorenja i mjere opreza”).

Možda ćete trebati obaviti pretrage krvi ako uzimate:

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji čuvaju kalij (kao što su neki diuretici)
- lijekove koji sadrže litij
- repaglinid (lijek koji se koristi za snižavanje razine šećera u krvi)

Učinak irbesartana može se smanjiti ako uzimate lijekove protiv bolova poznate kao nesteroidni protuupalni lijekovi.

Aprovel s hranom i pićem

Aprovel se može uzeti s hranom ili bez nje.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete uzimati Aprovel prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka Aprovel. Aprovel se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako ga uzimate u tom razdoblju.

Dojenje

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite svog liječnika. Aprovel se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

Upravljanje vozilima i strojevima

Aprovel ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebate se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

Aprovel sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Aprovel sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Aprovel

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Način primjene

Aprovel je namijenjen za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Aprovel se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da nastavite uzimati Aprovel sve dok Vam liječnik ne kaže drukčije.

- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom**
Uobičajena doza iznosi 150 mg jedanput na dan. Doza se kasnije može povećati na 300 mg (dvije tablete na dan) jedanput na dan, ovisno o vrijednostima krvnog tlaka.
- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom i šećernom bolešću tipa 2 te bolešću bubrega**
U bolesnika koji imaju visoki krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2 preporučena doza održavanja za liječenje pridružene bolesti bubrega iznosi 300 mg (dvije tablete na dan) jedanput na dan.

Liječnik može preporučiti nižu dozu, posebice na početku liječenja određene skupine bolesnika kao što su **bolesnici na hemodijalizi ili stariji od 75 godina**.

Maksimalan učinak na sniženje krvnog tlaka trebao bi se postići za 4-6 tjedana nakon početka liječenja.

Primjena u djece i adolescenata

Aprovel se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svom liječniku.

Ako uzmete više lijeka Aprovel nego što se trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Aprovel

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Kao i kod ostalih sličnih lijekova, zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usnica i/ili jezika u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma ili osjetite nedostatak zraka, **prestanite uzimati Aprovel i odmah se javite liječniku.**

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima liječenima lijekom Aprovel prijavljene su sljedeće nuspojave:

- Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): ako imate povišen krvni tlak i šećernu bolest tipa 2 te bolest bubrega, krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti kalija.
- Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba): omaglica, mučnina/povraćanje, umor, a krvne pretrage mogu pokazati povišenu razinu enzima specifičnog za mišićnu i srčanu funkciju (enzim kreatinin kinaza). U bolesnika s povišenim krvnim tlakom, šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću također su prijavljeni omaglica i nizak krvni tlak nakon ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja, bol u zglobovima ili mišićima i smanjene razine proteina u crvenim krvnim stanicama (hemoglobina).
- Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): ubrzan srčani ritam, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kašalj, proljev, probavni poremećaji/žgaravica, problemi sa seksualnom funkcijom, bol u prsištu.
- Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): intestinalni angioedem: oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

Neke nuspojave prijavljene su otkad je Aprovel na tržištu. Nuspojave čija učestalost nije poznata su: vrtoglavica, glavobolja, poremećaji okusa, zvonjenje u ušima, grčevi u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija – simptomi mogu uključivati umor, glavobolje, nedostatak zraka tijekom vježbanja, omaglicu i blijedi izgled), smanjen broj krvnih pločica, poremećaj funkcije jetre, povišena razina kalija u krvi, oslabljena funkcija bubrega, upala malih krvnih žila koja uglavnom zahvaća kožu (stanje poznato kao leukocitoklastični vaskulitis), teške alergijske reakcije (anafilaktički šok) i niske razine šećera u krvi. Prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žuta boja kože i/ili bjeloočnica).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Aprovel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Aprovel sadrži

- Djelatna tvar je irbesartan. Jedna Aprovel 150 mg tableta sadrži 150 mg irbesartana.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanijev dioksid, makrogol 3000, karnauba vosak. Vidjeti dio 2., „Aprovel sadrži laktozu”

Kako Aprovel izgleda i sadržaj pakiranja

Aprovel 150 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele, bikonveksne i ovalne, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2872 na drugoj strani.

Aprovel 150 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima s 14, 28, 30, 56, 84 i 98 filmom obloženih tableta. Dostupna su i pakiranja s 56 x 1 filmom obloženom tabletom u blisterima djeljivim na jedinične doze za primjenu u bolnicama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač:

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 6616 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika
Aprovel 300 mg filmom obložene tablete
irbesartan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Aprovel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aprovel
3. Kako uzimati Aprovel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Aprovel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Aprovel i za što se koristi

Aprovel pripada skupini lijekova koja se naziva antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u tijelu i koja se veže na receptore u krvnim žilama te uzrokuje njihovo sužavanje. To dovodi do povišenja krvnog tlaka. Aprovel sprječava vezanje angiotenzina II na te receptore uzrokujući opuštanje krvnih žila i sniženje krvnog tlaka. Aprovel usporava slabljenje bubrežne funkcije u bolesnika koji imaju povišen krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2.

Aprovel se primjenjuje u odraslih bolesnika za

- liječenje visokog krvnog tlaka (*esencijalne hipertenzije*)
- zaštitu bubrega u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju povišeni krvni tlak i laboratorijski dokazanu oslabljenu bubrežnu funkciju.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aprovel

Nemojte uzimati Aprovel

- ako ste **alergični** na irbesartan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **trudni više od 3 mjeseca** (također se preporučuje izbjegavati Aprovel i u ranoj trudnoći - vidjeti dio o trudnoći)
- **ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju** i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Aprovel **ako se nešto od dolje navedenog odnosi na Vas:**

- ako Vas muči **prekomjerno povraćanje ili proljev**
- ako imate **problema s bubrežima**
- ako imate **srčanih problema**
- ako uzimate Aprovel zbog **dijabetičke bolesti bubrega**. U tom će Vam slučaju Vaš liječnik možda raditi redovite pretrage krvi, posebno određivanje koncentracije kalija u krvi u slučaju oslabljene funkcije bubrega
- ako Vam **razina šećera u krvi postane niska** (simptomi mogu uključivati znojenje, slabost, glad, omaglicu, drhtanje, glavobolju, navale crvenila ili bljedilo, utrnulost, ubrzano lupanje srca), posebno ako se liječite od šećerne bolesti.

- ako trebate **ići na bilo kakav kirurški zahvat** ili trebate **primiti anestezije**
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Ako imate bol u trbuhu, mučninu, povraćanje ili proljev nakon uzimanja lijeka Aprovel, obratite se svojem liječniku. Vaš će liječnik odlučiti o daljnjem liječenju. Nemojte prestati uzimati Aprovel bez savjetovanja s liječnikom.

Vidjeti također informacije pod naslovom „Nemojte uzimati Aprovel“.

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Aprovel se ne preporučuje uzimati u ranoj trudnoći. Ne smijete ga uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako ga uzimate u tom stadiju (vidjeti dio o trudnoći).

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek ne smiju uzimati djeca ni adolescenti jer sigurnost i djelotvornost lijeka nisu još u potpunosti utvrđene.

Drugi lijekovi i Aprovel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza:

Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte uzimati Aprovel” i “Upozorenja i mjere opreza”).

Možda ćete trebati obaviti pretrage krvi ako uzimate:

- nadomjeske kalija
- nadomjeske soli koji sadrže kalij
- lijekove koji čuvaju kalij (kao što su neki diuretici)
- lijekove koji sadrže litij
- repaglinid (lijek koji se koristi za snižavanje razine šećera u krvi)

Učinak irbesartana može se smanjiti ako uzimate lijekove protiv bolova poznate kao nesteroidni protuupalni lijekovi.

Aprovel s hranom i pićem

Aprovel se može uzeti s hranom ili bez nje.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti), morate obavijestiti svog liječnika. Vaš će Vam liječnik obično preporučiti da prestanete uzimati Aprovel prije nego što zatrudnite ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati da uzmete neki drugi lijek umjesto lijeka Aprovel. Aprovel se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati nakon trećeg mjeseca trudnoće jer može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu ako ga uzimate u tom razdoblju.

Dojenje

Ako dojite ili trebate početi s dojenjem, obavijestite svog liječnika. Aprovel se ne preporučuje majkama koje doje, a Vaš liječnik može izabrati drugu terapiju ako želite dojiti, osobito ako se radi o dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

Upravljanje vozilima i strojevima

Aprovel ne bi trebao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, za vrijeme liječenja povišenog krvnog tlaka povremeno se mogu pojaviti omaglica ili umor. Ako osjetite te simptome, trebate se savjetovati sa svojim liječnikom prije nego što pokušate voziti ili upravljati strojevima.

Aprovel sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere (npr. laktozu), obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Aprovel sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Aprovel

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Način primjene

Aprovel je namijenjen za **primjenu kroz usta**. Tablete treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Aprovel se može uzimati s hranom ili bez nje. Nastojte uzimati svoju dnevnu dozu svaki dan u isto vrijeme. Važno je da nastavite uzimati Aprovel sve dok Vam liječnik ne kaže drukčije.

- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom**

Uobičajena doza iznosi 150 mg jedanput na dan. Doza se kasnije može povećati na 300 mg jedanput na dan, ovisno o vrijednostima krvnog tlaka.

- **Bolesnici s visokim krvnim tlakom i šećernom bolešću tipa 2 te bolešću bubrega**

U bolesnika koji imaju visoki krvni tlak i boluju od šećerne bolesti tipa 2 preporučena doza održavanja za liječenje pridružene bolesti bubrega iznosi 300 mg jedanput na dan.

Liječnik može preporučiti nižu dozu, posebice na početku liječenja određene skupine bolesnika kao što su **bolesnici na hemodijalizi ili stariji od 75 godina**.

Maksimalan učinak na sniženje krvnog tlaka trebao bi se postići za 4-6 tjedana nakon početka liječenja.

Primjena u djece i adolescenata

Aprovel se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Ako dijete proguta tablete, odmah se obratite svom liječniku.

Ako uzmete više lijeka Aprovel nego što se trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Aprovel

Ako slučajno zaboravite uzeti dnevnu dozu, uzmite sljedeću dozu kao što to obično i činite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od tih nuspojava mogu biti teške i mogu zahtijevati medicinsku skrb.

Kao i kod ostalih sličnih lijekova, zabilježeni su rijetki slučajevi alergijskih kožnih reakcija (osip, urtikarija), kao i lokalizirano oticanje lica, usnica i/ili jezika u bolesnika koji su uzimali irbesartan. Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma ili osjetite nedostatak zraka, **prestanite uzimati Aprovel i odmah se javite liječniku.**

Učestalost dolje navedenih nuspojava definirana je na sljedeći način:

vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima liječenima lijekom Aprovel prijavljene su sljedeće nuspojave:

- Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): ako imate povišen krvni tlak i šećernu bolest tipa 2 te bolest bubrega, krvne pretrage mogu pokazati povišene vrijednosti kalija.
- Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba): omaglica, mučnina/povraćanje, umor, a krvne pretrage mogu pokazati povišenu razinu enzima specifičnog za mišićnu i srčanu funkciju (enzim kreatinin kinaza). U bolesnika s povišenim krvnim tlakom, šećernom bolešću tipa 2 i bubrežnom bolešću također su prijavljeni omaglica i nizak krvni tlak nakon ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja, bol u zglobovima ili mišićima i smanjene razine proteina u crvenim krvnim stanicama (hemoglobina).
- Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): ubrzan srčani ritam, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kašalj, proljev, probavni poremećaji/žgaravica, problemi sa seksualnom funkcijom, bol u prsištu.
- Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): intestinalni angioedem: oticanje u crijevima praćeno simptomima kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje i proljev.

Neke nuspojave prijavljene su otkad je Aprovel na tržištu. Nuspojave čija učestalost nije poznata su: vrtoglavica, glavobolja, poremećaji okusa, zvonjenje u ušima, grčevi u mišićima, bol u zglobovima i mišićima, smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija – simptomi mogu uključivati umor, glavobolje, nedostatak zraka tijekom vježbanja, omaglicu i blijedi izgled), smanjen broj krvnih pločica, poremećaj funkcije jetre, povišena razina kalija u krvi, oslabljena funkcija bubrega, upala malih krvnih žila koja uglavnom zahvaća kožu (stanje poznato kao leukocitoklastični vaskulitis), teške alergijske reakcije (anafilaktički šok) i niske razine šećera u krvi. Prijavljeni su i manje česti slučajevi žutice (žuta boja kože i/ili bjeloočnica).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Aprovel

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Aprovel sadrži

- Djelatna tvar je irbesartan. Jedna Aprovel 300 mg tableta sadrži 300 mg irbesartana.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, hipromeloza, silicijev dioksid, magnezijev stearat, titanijev dioksid, makrogol 3000 i karnauba vosak. Vidjeti dio 2., „Aprovel sadrži laktozu”

Kako Aprovel izgleda i sadržaj pakiranja

Aprovel 300 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele, bikonveksne i ovalne, s utisnutom oznakom srca na jednoj i brojem 2873 na drugoj strani.

Aprovel 300 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima s 14, 28, 30, 56, 84 i 98 filmom obloženih tableta. Dostupna su i pakiranja s 56 x 1 filmom obloženom tabletom u blisterima djeljivim na jedinične doze za primjenu u bolnicama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač:

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 6616 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

