

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 75 mg tabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg irbezartán tablettánként.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Aprovel esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

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

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

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

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

Speciális populációk

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

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

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

Az Aprovel egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Intravasculáris volumendeplécio: szimptómás hipotenzió, főleg az első adag után, előfordulhat olyan betegeknél, akik intenzív diuretikus terápia, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátriumdepletáltak. Ezeket az állapotokat az Aprovel-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

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

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

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

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

Ha a kettős-blokkad kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.

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

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

Hypoglykaemia: Az Aprovel hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inszulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

Intestinalis angiooedema:

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval [többek között az Aprovel-lel] kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, az Aprovel-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

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

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

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

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

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

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazására vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását

követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

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

Segédanyagok:

Az Aprovel 75 mg tabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Az Aprovel 75 mg tabletta nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

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

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

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

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

Repaglinid: az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC-értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer

egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Bár az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

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

Szoptatás

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

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

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

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

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

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

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

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: anaemia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia, hypoglykaemia

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia*

Nem gyakori: kipirulás

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás

Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés

Ritka: intestinalis angiooedema

Nem ismert: dysgeusia

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság

Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis

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

Gyakori: csont- és izomfájdalmak*

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

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

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

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság

Nem gyakori: mellkasi fájdalom

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

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

hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3%-ban fordult elő az irbezartán-csoportban és 26,3%-ban a placebo-csoportban.

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

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

Gyermekek és serdülők

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

Az irbezartán hatékony, per os aktív, szelektív angiotenzin-II receptor (AT_1 típus) antagonistája. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT_1 receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT_1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérumban a káliumszintet az irbezartán egyedül, az ajánlott adagokban nem befolyásolja. Az irbezartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimét, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

Klinikai hatásosság

Hipertónia

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

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

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes vesekárosodás

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezartán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettős-vak, kontrolllos, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol az irbezartánt amlodipinnel és placebóval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú

diabéteszes, ≥ 900 mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérumban kreatininnal rendelkező betegekben végzett vizsgálatban az Aprovel hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az összességében. A betegeket 75 mg-tól a 300 mg-os fenntartó Aprovel dózissal titrálta, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebo a tolerálhatóságnak megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a $\leq 135/85$ Hgmm célvérnyomás elérése érdekében, vagy > 160 Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A placebo csoportban a betegek 60%-a, az irbezartán csoportban 76%-a, az amlodipin csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezartán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérumban kreatinin megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az összességében vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezartán csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebo csoport 39%-ával, ill. az amlodipin csoport 41%-ával [20% relatív kockázatsökkenés a placebohoz ($p = 0,024$) és 23% relatív kockázatsökkenés az amlodipinhez ($p = 0,006$) képest]. Mivel az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az összességében illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikánsan kisebb volt a szérumban kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

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

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

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

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták egy ACE-gátló és egy angiotenzin II receptor blokkoló

kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

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

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

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Linearitás/nem-linearitás

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

Elimináció

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

Gyermekek és serdülők

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

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

Állatokban végzett vizsgálatok során az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence cavitatio, uretertágulat vagy subcutan oedema), amelyek a születés

után megszüntek. Nyulak esetében szignifikáns toxicitást, egyebek között mortalitást okozó dózisok mellett abortust és korai felszívódást tapasztaltak. Teratogén hatást sem patkányban, sem nyúlban nem figyeltek meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

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

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/046/001-003

EU/1/97/046/010

EU/1/97/046/013

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

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

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 150 mg tabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg irbezartán tablettánként.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Aprovel esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

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

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

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

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

Speciális populációk

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

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

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

Az Aprovel egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Intravasculáris volumendeplécio: szimptómás hipotenzió, főleg az első adag után, előfordulhat olyan betegeknél, akik intenzív diuretikus terápia, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátriumdepletáltak. Ezeket az állapotokat az Aprovel-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

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

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

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

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

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.

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

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

Hypoglykaemia: Az Aprovel hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inzulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

Intestinalis angiooedema:

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval [többek között az Aprovel-lel] kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, az Aprovel-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

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

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

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

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

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

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazására vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását

követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

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

Segédanyagok:

Az Aprovel 150 mg tabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Az Aprovel 150 mg tabletta nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

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

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

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

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

Repaglinid: az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták.

Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Bár az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átváltítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

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

Szoptatás

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

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

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

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

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

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

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

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: anaemia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia, hypoglykaemia

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia*

Nem gyakori: kipurulás

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás

Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés

Ritka: intestinalis angiooedema

Nem ismert: dysgeusia

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság

Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis

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

Gyakori: csont- és izomfájdalmak*

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

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

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

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság

Nem gyakori: mellkasi fájdalom

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

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

Gyakori: hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3%-ban fordult elő az irbezartán-csoportban és 26,3%-ban a placebo-csoportban.
az irbezartánnal kezelt betegekben gyakori (1,7%) a plazma kreatinináz értékének jelentős emelkedése. Ezen esetek közül egyik sem társult klinikai tünetekkel járó vázizom-eseményekkel.
A hipertóniás, előrehaladott stádiumú diabéteszes vesebetegséggel rendelkező és irbezartánnal kezelt betegek 1,7%-ánál csökkent hemoglobinszintet* tapasztaltak, amely nem volt klinikailag jelentős.

Gyermekek és serdülők

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin-II antagonisták önmagukban

ATC kód C09C A04.

Hatásmechanizmus

Az irbezartán hatékony, per os aktív, szelektív angiotenzin-II receptor (AT_1 típus) antagonistája. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT_1 receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT_1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldosteron-koncentrációja. A szérumban a káliumszintet az irbezartán egyedül, az ajánlott adagokban nem befolyásolja. Az irbezartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimet, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

Klinikai hatásosság

Hipertónia

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

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

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes vesekárosodás:

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezartán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettős-vak, kontrolllos, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol az irbezartánt amlodipinnel és placeboval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú

diabéteszes, ≥ 900 mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérumban kreatininnal rendelkező betegekben végzett vizsgálatban az Aprovel hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az összességében. A betegeket 75 mg-tól a 300 mg-os fenntartó Aprovel dózissal titrálta, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebo a tolerálhatóságnak megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a $\leq 135/85$ Hgmm célvérnyomás elérése érdekében, vagy > 160 Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A placebo csoportban a betegek 60%-a, az irbezartán csoportban 76%-a, az amlodipin csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezartán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérumban kreatinin megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az összességében vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezartán csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebo csoport 39%-ával, ill. az amlodipin csoport 41%-ával [20% relatív kockázatsökkenés a placebohoz ($p = 0,024$) és 23% relatív kockázatsökkenés az amlodipinhez ($p = 0,006$) képest]. Mivel az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az összességében illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikánsan kisebb volt a szérumban kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

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

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

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

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták egy ACE-gátló és egy angiotenzin II receptor blokkoló

kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

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

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

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Linearitás/nem-linearitás

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

Elimináció

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

Gyermekek és serdülők

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

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

Állatokban végzett vizsgálatok során az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence cavitatio, uretertágulat vagy subcutan oedema), amelyek a születés

után megszüntek. Nyulak esetében szignifikáns toxicitást, egyebek között mortalitást okozó dózisok mellett abortust és korai felszívódást tapasztaltak. Teratogén hatást sem patkányban, sem nyúlban nem figyeltek meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

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

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/97/046/004-006

EU/1/97/046/011

EU/1/97/046/014

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

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

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 300 mg tabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg irbezartán tablettánként.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Aprovel esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

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

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

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

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

Speciális populációk

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

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

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

Az Aprovel egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

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

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

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

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

Ha a kettős-blokkad kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.

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

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

Hypoglykaemia: Az Aprovel hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inszulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

Intestinalis angiooedema:

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval [többek között az Aprovel-lel] kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, az Aprovel-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

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

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

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

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

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

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazására vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását

követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

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

Segédanyagok:

Az Aprovel 300 mg tabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Az Aprovel 300 mg tabletta nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

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

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

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

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

Repaglinid: az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer

egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Bár az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

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

Szoptatás

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

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

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

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

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

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

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

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: anaemia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia, hypoglykaemia

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia*

Nem gyakori: kipurulás

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás

Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés

Ritka: intestinalis angiooedema

Nem ismert: dysgeusia

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság

Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis

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

Gyakori: csont- és izomfájdalmak*

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

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

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

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság

Nem gyakori: mellkasi fájdalom

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

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

Gyakori: hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3%-ban fordult elő az irbezartán-csoportban és 26,3%-ban a placebo-csoportban.
az irbezartánnal kezelt betegekben gyakori (1,7%) a plazma kreatinkináz értékének jelentős emelkedése. Ezen esetek közül egyik sem társult klinikai tünetekkel járó vázizom-eseményekkel.
A hipertóniás, előrehaladott stádiumú diabéteszes vesebetegséggel rendelkező és irbezartánnal kezelt betegek 1,7%-ánál csökkent hemoglobinszintet* tapasztaltak, amely nem volt klinikailag jelentős.

Gyermekek és serdülők

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

Az irbezartán hatékony, per os aktív, szelektív angiotenzin-II receptor (AT_1 típus) antagonistája. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT_1 receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT_1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérumban a káliumszintet az irbezartán egyedül, az ajánlott adagokban nem befolyásolja. Az irbezartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimet, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikinin inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

Klinikai hatásosság

Hipertónia

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

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

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes vesekárosodás

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezartán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettős-vak, kontrolllos, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol az irbezartánt amlodipinnel és placeboval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes, ≥ 900 mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérum kreatininnal rendelkező betegen végzett vizsgálatban az Aprovel hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az összmortalitásra. A betegeket 75 mg-tól a 300 mg-os fenntartó Aprovel dózsig titrálták, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebót a tolerálhatóságnak

megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a $\leq 135/85$ Hgmm célvérnyomás elérése érdekében, vagy > 160 Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A placebo csoportban a betegek 60%-a, az irbezartán csoportban 76%-a, az amlodipin csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezartán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérumban kreatinin megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az összmortalitás vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezartán csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebo csoport 39%-ával, ill. az amlodipin csoport 41%-ával [20% relatív kockázatsökkenés a placebóhoz ($p = 0,024$) és 23% relatív kockázatsökkenés az amlodipinhez ($p = 0,006$) képest]. Mikor az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az összmortalitást illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikáns kisebb volt a szérumban kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Linearitás/nem-linearitás

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

Elimináció

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

Gyermekek és serdülők

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

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

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

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

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 75 mg filmtabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

75 mg irbezartán filmtablettánként.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Aprovel esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

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

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

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

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

Speciális populációk

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

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

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

Az Aprovel egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Intravasculáris volumendeplécio: szimptómás hipotenzió, főleg az első adag után, előfordulhat olyan betegeknél, akik intenzív diuretikus terápia, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátriumdepletáltak. Ezeket az állapotokat az Aprovel-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

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

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

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

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

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

Ha a kettős-blokkad kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.

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

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

Hypoglykaemia: Az Aprovel hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inzulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

Intestinalis angiooedema:

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval [többek között az Aprovel-lel] kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, az Aprovel-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

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

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

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

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

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

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más, antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását

követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

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

Segédanyagok:

Az Aprovel 75 mg filmdobozlaktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Az Aprovel 75 mg filmdobozlaktózt tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

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

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

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

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

Repaglinid: az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták.

Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Bár az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

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

Szoptatás

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

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

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

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

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

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

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

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: anaemia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia, hypoglykaemia

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia*

Nem gyakori: kipurulás

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás

Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés

Ritka: intestinalis angiooedema

Nem ismert: dysgeusia

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság

Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis

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

Gyakori: csont- és izomfájdalmak*

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

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

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

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság

Nem gyakori: mellkasi fájdalom

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

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

Gyakori: hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3%-ban fordult elő az irbezartán-csoportban és 26,3%-ban a placebo-csoportban.
az irbezartánnal kezelt betegekben gyakori (1,7%) a plazma kreatinkináz értékének jelentős emelkedése. Ezen esetek közül egyik sem társult klinikai tünetekkel járó vázizom-eseményekkel.
A hipertóniás, előrehaladott stádiumú diabéteszes vesebetegséggel rendelkező és irbezartánnal kezelt betegek 1,7%-ának csökkent hemoglobinszintet* tapasztaltak, amely nem volt klinikailag jelentős.

Gyermekek és serdülők

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túladagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

Az irbezartán hatékony, per os aktív, szelektív angiotenzin-II receptor (AT_1 típus) antagonistája. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT_1 receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT_1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérumban a káliumszintet az irbezartán egyedül, az ajánlott adagokban nem befolyásolja. Az irbezartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimet, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

Klinikai hatásosság

Hipertónia

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

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

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes vesekárosodás

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezartán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettős-vak, kontrolllos, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol az irbezartánt amlodipinnel és placebóval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú diabéteszes, ≥ 900 mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérum kreatininnal rendelkező betegen

végzett vizsgálatban az Aprovel hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az ösztörtalításra. A betegeket 75 mg-tól a 300 mg-os fenntartó Aprovel dózisig titrálták, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebo a tolerálhatóságnak megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a $\leq 135/85$ Hgmm célvérnyomás elérése érdekében, vagy > 160 Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A placebo csoportban a betegek 60%-a, az irbezartán csoportban 76%-a, az amlodipin csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezartán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérum kreatinin megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az ösztörtalítás vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezartán csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebo csoport 39%-ával, ill. az amlodipin csoport 41%-ával [20% relatív kockázatsökkenés a placebohoz ($p = 0,024$) és 23% relatív kockázatsökkenés az amlodipinhez ($p = 0,006$) képest]. Mikor az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az ösztörtalítást illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikáns kisebb volt a szérum kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

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

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

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

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták egy ACE-gátló és egy angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a

kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

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

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

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Linearitás/nem-linearitás

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

Elimináció

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

Gyermekek és serdülők

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

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

Állatokban végzett vizsgálatok során az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence cavitatio, ureterátulát vagy subcutan oedema), amelyek a születés után megszűntek. Nyulak esetében szignifikáns toxicitást, egyebek között mortalitást okozó dózisok

mellett abortust és korai felszívódást tapasztaltak. Teratogén hatást sem patkányban, sem nyúlban nem figyeltek meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Hipromellóz

Szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát.

Filmbevonat:

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3000

Karnauba pálmaviasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

28 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

30 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

56 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

84 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

90 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

98 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 150 mg filmtabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg irbezartán filmtablettánként.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Aprovel esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

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

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

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

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

Speciális populációk

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

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

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

Az Aprovel egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Intravasculáris volumendeplécio: szimptómás hipotenzió, főleg az első adag után, előfordulhat olyan betegeknél, akik intenzív diuretikus terápia, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátriumdepletáltak. Ezeket az állapotokat az Aprovel-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

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

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

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

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

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

Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.

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

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

Hypoglykaemia: Az Aprovel hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inzulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

Intestinalis angiooedema:

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval [többek között az Aprovel-lel] kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását után megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, az Aprovel-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

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

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

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

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

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

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más, antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását

követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

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

Segédanyagok:

Az Aprovel 150 mg filmtabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Az Aprovel 150 mg filmtabletta nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

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

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

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

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

Repaglinid: az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztrát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC értékét pedig 1,3-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt alkalmazták.

Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Bár az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer-csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átváltítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

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

Szoptatás

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

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

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

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

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

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

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

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: anaemia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia, hypoglykaemia

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia*

Nem gyakori: kipurulás

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás

Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés

Ritka: intestinalis angiooedema

Nem ismert: dysgeusia

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság

Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis

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

Gyakori: csont- és izomfájdalmak*

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

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

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

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság

Nem gyakori: mellkasi fájdalom

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

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

Gyakori: hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3%-ban fordult elő az irbezartán-csoportban és 26,3%-ban a placebo-csoportban.
az irbezartánnal kezelt betegekben gyakori (1,7%) a plazma kreatinkináz értékének jelentős emelkedése. Ezen esetek közül egyik sem társult klinikai tünetekkel járó vázizom-eseményekkel.
A hipertóniás, előrehaladott stádiumú diabéteszes vesebetegséggel rendelkező és irbezartánnal kezelt betegek 1,7%-ánál csökkent hemoglobinszintet* tapasztaltak, amely nem volt klinikailag jelentős.

Gyermekek és serdülők

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túladagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

Hatásmechanizmus

Az irbezartán hatékony, per os aktív, szelektív angiotenzin-II receptor (AT_1 típus) antagonistája. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT_1 receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT_1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérumban a káliumszintet az irbezartán egyedül, az ajánlott adagokban nem befolyásolja. Az irbezartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimet, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

Klinikai hatásosság

Hipertónia

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

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

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes vesekárosodás

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezartán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettős-vak, kontrolllos, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol az irbezartánt amlodipinnel és placebóval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú

diabéteszes, ≥ 900 mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérumban kreatininval rendelkező betegekben végzett vizsgálatban az Aprovel hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az összességben. A betegeket 75 mg-tól a 300 mg-os fenntartó Aprovel dózissal titrálta, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebo a tolerálhatóságnak megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a $\leq 135/85$ Hgmm célvérnyomás elérése érdekében, vagy > 160 Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A placebo csoportban a betegek 60%-a, az irbezartán csoportban 76%-a, az amlodipin csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezartán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérumban kreatinin megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az összességben vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezartán csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebo csoport 39%-ával, ill. az amlodipin csoport 41%-ával [20% relatív kockázatsökkenés a placebohoz ($p = 0,024$) és 23% relatív kockázatsökkenés az amlodipinhez ($p = 0,006$) képest]. Mivel az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az összességben illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikánsan kisebb volt a szérumban kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

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

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

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

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták egy ACE-gátló és egy angiotenzin II receptor blokkoló

kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

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

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

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Linearitás/nem-linearitás

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

Elimináció

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

Gyermekek és serdülők

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

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

Állatokban végzett vizsgálatok során az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence cavitatio, uretertágulat vagy subcutan oedema), amelyek a születés után megszűntek. Nyulak esetében szignifikáns toxicitást, egyebek között mortalitást okozó dózisok

mellett abortust és korai felszívódást tapasztaltak. Teratogén hatást sem patkányban, sem nyúlban nem figyeltek meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Hipromellóz

Szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát.

Filmbevonat:

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3000

Karnauba pálmaviasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

28 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

30 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

56 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

84 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

90 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

98 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 300 mg filmtabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg irbezartán filmtablettánként.

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Aprovel esszenciális hipertónia kezelésére javallott felnőttek részére.

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

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

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

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

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

Speciális populációk

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

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

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

Az Aprovel egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Intravasculáris volumendeplécio: szimptómás hipotenzió, főleg az első adag után, előfordulhat olyan betegeknél, akik intenzív diuretikus terápia, sószegény étrend, hasmenés vagy hányás következtében volumen- és/vagy nátriumdepletáltak. Ezeket az állapotokat az Aprovel-kezelés megkezdése előtt rendezni kell.

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

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

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

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

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

Ha a kettős-blokkad kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyeletével, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet.

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

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

Hypoglykaemia: Az Aprovel hypoglykaemiát okozhat, különösen diabetesben szenvedő betegeknél. Inzulinnal vagy antidiabetikumokkal kezelt betegeknél mérlegelni kell a megfelelő vércukorszint-ellenőrzést és amennyiben indokolt, az inzulin vagy az antidiabetikum dózismódosítása szükséges lehet (lásd 4.5 pont).

Intestinalis angiooedema:

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval [többek között az Aprovel-lel] kezelt betegek esetén (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor-blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, az Aprovel-kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

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

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

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

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

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

Terhesség: angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más, antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását

követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

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

Segédanyagok:

Az Aprovel 300 mg filmtabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Az Aprovel 300 mg filmtabletta nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

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

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

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

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

Repaglinid: az irbezartán gátolhatja az OATP1B1 transzportert. Egy klinikai vizsgálatban arról számoltak be, hogy az irbezartán a repaglinid (OATP1B1 szubsztát) C_{max} értékét 1,8-szorosra, az AUC értékét pedig 1,43-szorosra növelte, amikor az irbezartánt 1 órával a repaglinid előtt

alkalmazták. Egy másik vizsgálatban nem számoltak be releváns farmakokinetikai kölcsönhatásról a két gyógyszer egyidejű alkalmazásakor. Ezért szükséges lehet az antidiabetikus kezelés, mint például a repaglinid adagolásának módosítása (lásd 4.4 pont).

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Bár az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszer csoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-II (ATII)-receptor antagonistákkal történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

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

Szoptatás

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

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

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

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

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

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

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

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

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: anaemia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

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

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem ismert: hyperkalaemia, hypoglykaemia

Idegrendszeri betegségek és tünetek

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

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem ismert: tinnitus

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: tachycardia

Érbetegségek és tünetek

Gyakori: orthostaticus hypotonia*

Nem gyakori: kipurulás

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger/hányás

Nem gyakori: hasmenés, dyspepsia/gyomorégés

Ritka: intestinalis angiooedema

Nem ismert: dysgeusia

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: sárgaság

Nem ismert: hepatitis, májműködési zavar

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert: leukocytoclasticus vasculitis

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

Gyakori: csont- és izomfájdalmak*

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

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

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

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori: szexuális diszfunkció

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság

Nem gyakori: mellkasi fájdalom

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

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

hyperkalaemia ($\geq 5,5$ mEq/l) 46,3%-ban fordult elő az irbezartán-csoportban és 26,3%-ban a placebo-csoportban.

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

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

Gyermekek és serdülők

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin-II antagonisták önmagukban

ATC kód: C09C A04.

Hatásmechanizmus

Az irbezartán hatékony, per os aktív, szelektív angiotenzin-II receptor (AT_1 típus) antagonistája. Várhatóan blokkolja az angiotenzin-II-nek az AT_1 receptor által közvetített minden hatását, függetlenül az angiotenzin-II szintézisének forrásától vagy útjától. Az angiotenzin-II (AT_1) receptorok szelektív antagonizmusa következtében emelkedik a plazma renin- és angiotenzin-II szintje, és csökken a plazma aldoszteron-koncentrációja. A szérumban a káliumszintet az irbezartán egyedül, az ajánlott adagokban nem befolyásolja. Az irbezartán nem gátolja az ACE (kinináz-II) enzimet, amely az angiotenzin-II-t termeli és a bradikinint inaktív metabolitokká bontja le. Az irbezartán aktivitásához metabolikus aktivációra nincs szükség.

Klinikai hatásosság

Hipertónia

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

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

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

Hipertónia és 2-es típusú diabéteszes vesekárosodás

Az "Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" vizsgálat igazolta, hogy az irbezartán csökkenti a krónikus veseelégtelenségben szenvedő és proteinuriás betegeknél a vesebetegség progresszióját. Az IDNT kettős-vak, kontrolllos, morbiditási és mortalitási végpontokat követő klinikai vizsgálat volt, ahol az irbezartánt amlodipinnel és placebóval hasonlították össze. 1715 hipertóniás, 2-es típusú

diabéteszes, ≥ 900 mg/nap proteinuriás és 1,0-3,0 mg/dl szérumban kreatininval rendelkező betegekben végzett vizsgálatban az Aprovel hosszútávú hatását (átlagosan 2,6 év) vizsgálták a vesebetegség progressziójára és az összességében. A betegeket 75 mg-tól a 300 mg-os fenntartó Aprovel dózissal titrálta, amlodipint 2,5-10 mg dózistartományban kaptak, míg a placebo a tolerálhatóságnak megfelelően szedték. A betegek minden csoportban rendszerint 2-4 egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszert is kaptak (azaz diuretikumot, béta-blokkolót és alfa-blokkolót) a $\leq 135/85$ Hgmm célvérnyomás elérése érdekében, vagy > 160 Hgmm kiindulási szisztolés érték esetén 10 Hgmm-es csökkenés elérésére. A placebo csoportban a betegek 60%-a, az irbezartán csoportban 76%-a, az amlodipin csoportban pedig 78%-a érte el a célvérnyomást. Az irbezartán szignifikánsan csökkentette a relatív kockázatot az elsődleges kombinált végpont, azaz a szérumban kreatinin megduplázódása, a vesebetegség végstádiuma (ESRD), vagy az összességében vonatkozásában. Az elsődleges renális végpontot az irbezartán csoportban a kezelt betegek hozzávetőlegesen 33%-a érte el, szemben a placebo csoport 39%-ával, ill. az amlodipin csoport 41%-ával [20% relatív kockázatsökkenés a placebohoz ($p = 0,024$) és 23% relatív kockázatsökkenés az amlodipinhez ($p = 0,006$) képest]. Mivel az elsődleges végpont komponenseit külön elemezték, az összességében illetően nem észleltek hatást, de pozitív trend volt észlelhető az ESRD csökkenését illetően, és szignifikánsan kisebb volt a szérumban kreatininszint megduplázódásának gyakorisága is.

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

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

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

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták egy ACE-gátló és egy angiotenzin II receptor blokkoló

kombinált alkalmazását. Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

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

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

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Linearitás/nem-linearitás

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

Elimináció

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

Gyermekek és serdülők

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

Súlyos májkárosodásban nem végeztek vizsgálatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Mutagenitásra, klasztogenitásra vagy karcinogenitásra utaló bizonyítékok nem voltak észlelhetők.

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

Állatokban végzett vizsgálatok során az irbezartán patkány foetusokban átmeneti toxikus hatásokat okozott (fokozott vesemedence cavitatio, ureterátágulat vagy subcutan oedema), amelyek a születés után megszűntek. Nyulak esetében szignifikáns toxicitást, egyebek között mortalitást okozó dózisok

mellett abortust és korai felszívódást tapasztaltak. Teratogén hatást sem patkányban, sem nyúlban nem figyeltek meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Hipromellóz

Szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát.

Filmbevonat:

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3000

Karnauba pálmaviasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

28 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

30 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

56 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

84 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

90 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

98 db filmdobozban, PVC/PVDC/Alumínium buborékfóliában.

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

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

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

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

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

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

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

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aprovel 75 mg tabletta
irbezartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg irbezartán tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta
28 tabletta
56 tabletta
56 x 1 tabletta
98 tabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Aprovel 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIÁCSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 75 mg tabletta
irbezartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14 - 28 - 56 - 98 tabletta:

H
K
SZe
CS
P
SZo
V

56 x 1 tabletta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aprovel 150 mg tabletta
irbezartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg irbezartán tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta
28 tabletta
56 tabletta
56 x 1 tabletta
98 tabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Aprovel 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIÁCSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 150 mg tabletta
irbezartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14 - 28 - 56 - 98 tabletta:

H
K
SZe
CS
P
SZo
V

56 x 1 tabletta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 300 mg tabletta
irbezartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg irbezartán tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 tabletta
28 tabletta
56 tabletta
56 x 1 tabletta
98 tabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Aprovel 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIÁCSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 300 mg tabletta
irbezartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14 - 28 - 56 - 98 tabletta:

H
K
SZe
CS
P
SZo
V

56 x 1 tabletta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 75 mg filmtabletta
irbezartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg irbezartán tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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

Aprovel 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIÁCSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 75 mg tableta
irbezartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tableta:

H
K
SZe
CS
P
SZo
V

30 - 56 x 1 - 90 tableta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aprovel 150 mg filmtabletta
irbezartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg irbezartán tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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

Aprovel 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIÁCSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Aprovel 150 mg tabletta
irbezartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletta:

H
K
SZe
CS
P
SZo
V

30 - 56 x 1 - 90 tabletta:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 300 mg filmtabletta
irbezartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg irbezartán tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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

Aprovel 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIÁCSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aprovel 300 mg tabletta
irbezartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletta:

H
K
SZe
CS
P
SZo
V

30 - 56 x 1 - 90 tabletta:

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára
Aprovel 75 mg tabletta
irbezartán

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

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Aprovel az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. Az Aprovel megakadályozza az angiotenzin-II kötődését e receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. Az Aprovel lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

Az Aprovel-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- A vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő személyek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt

Ne szedje az Aprovel-t:

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Aprovel-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Aprovel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**,
- ha Ön az Aprovel-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja, - ez esetben orvosa rendszeresen vérvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.

- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora, nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétész) miatt kezelik.
- ha **műtétje lesz** (sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt áll**.
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az Aprovel alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba az Aprovel alkalmazását.

Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

Egyéb gyógyszerek és az Aprovel

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:

- káliumpótlók
- káliumot tartalmazó sópótlók
- káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtókat)
- lítiumot tartalmazó gyógyszerek
- repaglinid (a vércukorszint csökkentésére alkalmazott gyógyszer)

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezartán hatása csökkenhet.

Az Aprovel egyidejű bevétele étellel és itallal

Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnél, hogy hagyja abba az Aprovel szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Aprovel helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnél. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség

harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy az Aprovel befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnél jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

Az Aprovel laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Aprovel nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazás módja

Az Aprovel **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy az Aprovel szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

■ Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek

A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg (két tablettát naponta). Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra (négy tablettát naponta) emelhető.

■ Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek

A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg (négy tablettát naponta).

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezelésben** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az Aprovel 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Aprovel-t vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be azonnal forduljon orvoshoz.

Ha elfelejtette bevenni az Aprovel-t

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (bőrkíütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések irbezartánt szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba az Aprovel szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Az Aprovel-lel kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet): ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló, 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vérvizsgálat emelkedett káliumszintet mutathat
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vérvizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melyel az izmok és a szív funkcióját méri (kreatinin kináz enzim).
Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegknél fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvértestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.
- Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

Az Aprovel forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az ízérzés zavara, fülszengés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), a vérlemezkek számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis véregek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk), és alacsony vércukorszint. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Aprovel?

- A készítmény hatóanyaga az irbezartán. Az Aprovel 75 mg tabletta 75 mg irbezartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, hidrofil kolloid szilícium-dioxid, lebontott kukoricakeményítő és poloxamer 188. Lásd 2 pont „Az Aprovel laktózt tartalmaz”.

Milyen az Aprovel külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Aprovel 75 mg tabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2771 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

Az Aprovel 75 mg tabletta 14, 28, 56 vagy 98 tablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszerelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

Malta
Sanofi 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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

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

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára
Aprovel 150 mg tabletta
irbezartán

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

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Aprovel az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. Az Aprovel megakadályozza az angiotenzin-II kötődését e receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. Az Aprovel lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

Az Aprovel-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- A vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő személyek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt

Ne szedje az Aprovel-t

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Aprovel-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Aprovel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**,
- ha Ön az Aprovel-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja,- ez esetben orvosa rendszeresen vérérvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.

- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora vagy nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétesz) miatt kezelik.
- ha **műtétje lesz** (sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt áll**.
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az Aprovel alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba az Aprovel alkalmazását.

Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

Egyéb gyógyszerek és az Aprovel

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:

- káliumpótlók
- káliumot tartalmazó sópótlók
- káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtókat)
- lítiumot tartalmazó gyógyszerek
- repaglinid (a vércukorszint csökkentésére alkalmazott gyógyszer)

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezartán hatása csökkenhet.

Az Aprovel egyidejű bevétele étellel és itallal

Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnél, hogy hagyja abba az Aprovel szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Aprovel helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnél. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség

harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy az Aprovel befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnél jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

Az Aprovel laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózzra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Aprovel nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazás módja

Az Aprovel **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy az Aprovel szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

■ Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek

A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg. Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra (két tablettát naponta) emelhető.

■ Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek

A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg (két tablettát naponta).

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezelésben** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az Aprovel 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha az előírtnál több Aprovel-t vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be azonnal forduljon orvoshoz.

Ha elfelejtette bevenni az Aprovel-t

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (bőrkíütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések irbezartánt szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba az Aprovel szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Az Aprovel-lel kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet): ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló, 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vérvizsgálat emelkedett káliumszintet mutathat
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vérvizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melyel az izmok és a szív funkcióját méri (kreatinin kináz enzim).
Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegknél fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvértestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.
- Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

Az Aprovel forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az ízérzés zavara, fülszengés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), a vérlemezkek számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis véregek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk), és alacsony vércukorszint. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Aprovel?

- A készítmény hatóanyaga az irbezartán. Az Aprovel 150 mg tabletta 150 mg irbezartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, hidrofil kolloid szilícium-dioxid, lebontott kukoricakeményítő és poloxamer 188. Lásd 2 pont „Az Aprovel laktózt tartalmaz”.

Milyen az Aprovel külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Aprovel 150 mg tabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2772 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

Az Aprovel 150 mg tabletta 14, 28, 56 vagy 98 tablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszerelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

Malta
Sanofi 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

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

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

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára
Aprovel 300 mg tabletta
irbezartán

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

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás súlyossá jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészt. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható ?

Az Aprovel az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. Az Aprovel megakadályozza az angiotenzin-II kötődését e receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. Az Aprovel lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

Az Aprovel-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- A vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő személyek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt

Ne szedje az Aprovel-t

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Aprovel-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Aprovel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**,
- ha Ön az Aprovel-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja,- ez esetben orvosa rendszeresen vérvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.

- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora vagy nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétész) miatt kezelik.
- ha **műtétje lesz** (sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt áll**,
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az Aprovel alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba az Aprovel alkalmazását.

Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

Egyéb gyógyszerek és Aprovel

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:

- káliumpótlók
- káliumot tartalmazó sópótlók
- káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtókat)
- lítiumot tartalmazó gyógyszerek
- repaglinid (a vércukorszint csökkentésére alkalmazott gyógyszer)

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezartán hatása csökkenhet.

Az Aprovel egyidejű bevétele étellel és itallal

Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnek, hogy hagyja abba az Aprovel szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Aprovel helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közlje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy az Aprovel befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnél jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

Az Aprovel laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Aprovel nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazás módja

Az Aprovel **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy az Aprovel szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

▪ Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek

A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg. Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra emelhető.

▪ Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek

A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg.

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezéskor** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az Aprovel 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon orvosához.

Ha az előírtnál több Aprovel-t vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be azonnal forduljon orvoshoz.

Ha elfelejtette bevenni az Aprovel-t

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (bőrkiütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések irbezartánt szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba az Aprovel szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet.

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Az Aprovel-lel kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet): ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló, 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vérévizsgálat emelkedett káliumszintet mutathat
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vérévizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melyel az izmok és a szív funkcióját mérik (kreatinin kináz enzim).
Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegnekél fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvérttestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.
- Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

Az Aprovel forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az ízérzés zavara, fülszengés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vörösvérttestek számának csökkenése (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), a vérlemezkék számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis véregek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk), és alacsony vércukorszint. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Aprovel?

- A készítmény hatóanyaga az irbezartán. Az Aprovel 300 mg tabletta 300 mg irbezartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát, hidrofil koloid szilícium-dioxid, lebontott kukoricakeményítő és poloxamer 188. Lásd 2 pont „Az Aprovel laktózt tartalmaz”.

Milyen az Aprovel külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Aprovel 300 mg tabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2773 mélynyomású jelzéssel ellátott tabletta.

Az Aprovel 300 mg tabletta 14, 28, 56 vagy 98 tablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszerelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sanofi 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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján [\(http://www.ema.europa.eu/\)](http://www.ema.europa.eu/) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára
Aprovel 75 mg filmtabletta
irbezartán

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

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Aprovel az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. Az Aprovel megakadályozza az angiotenzin-II kötődését a receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. Az Aprovel lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

Az Aprovel-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- a vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt

Ne szedje az Aprovel -t

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra vagy az Aprovel egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Aprovel-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Aprovel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**
- ha Ön az Aprovel-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja,- ez esetben orvosa rendszeresen vérvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.

- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora vagy nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétész) miatt kezelik.
- ha **műtétje lesz** (sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt áll**,
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az Aprovel alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezelésről kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba az Aprovel alkalmazását.

Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

Egyéb gyógyszerek és az Aprovel

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:

- káliumpótlók
- káliumot tartalmazó sópótlók
- káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtók)
- lítiumot tartalmazó gyógyszerek
- repaglinid (a vércukorszint csökkentésére alkalmazott gyógyszer)

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezartán hatása csökkenhet.

Az Aprovel egyidejű bevétele étellel és itallal

Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes vagy teherbe eshet. Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnél, hogy hagyja abba az Aprovel szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Aprovel helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnél. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy az Aprovel befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnél jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

Az Aprovel laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Aprovel nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazás módja

Az Aprovel **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy az Aprovel szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

▪ Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek

A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg (két tableta naponta). Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra (négy tableta naponta) emelhető.

▪ Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek

A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél a vesekárosodás kezelésére ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg (négy tableta naponta).

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezelésben** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az Aprovel 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon orvosához.

Ha az előírtnál több Aprovel-t vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be, azonnal forduljon orvoshoz.

Ha elfelejtette bevenni az Aprovel-t

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (bőrkíütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések irbezartánt szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba az Aprovel szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Az Aprovel-lel kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet): ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vërvizsgálat emelkedett káliumszinetet mutathat.
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vërvizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melylel az izmok és a szív funkcióját méri (kreatinin kináz enzim). Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegéknél fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvértestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.
- Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

Az Aprovel forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az ízérzés zavara, fülsengés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), a vérlemezkék számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis vérerek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk), és alacsony vércukorszint. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Aprovel?

- A készítmény hatóanyaga az irbezartán. Az Aprovel 75 mg filmtabletta 75 mg irbezartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, titán-dioxid (E171), makrogol 3000, karnauba pálmaviasz. Lásd 2 pont „Az Aprovel laktózt tartalmaz”.

Milyen az Aprovel külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Aprovel 75 mg filmtabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2871 mélynyomású jelzéssel ellátott tablettá.

Az Aprovel 75 mg filmtabletta 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 filmtablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszerelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

Malta
Sanofi 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

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

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

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára
Aprovel 150 mg filmtabletta
irbezartán

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Aprovel az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. Az Aprovel megakadályozza az angiotenzin-II kötődését e receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. Az Aprovel lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

Az Aprovel-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- a vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt

Ne szedje az Aprovel-t

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az irbezartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Aprovel-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirénhatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Aprovel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**
- ha Ön az Aprovel-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja, - ez esetben orvosa rendszeresen vérvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.

- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora vagy nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétész) miatt kezelik.
- ha **műtétje lesz** (sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt áll**,
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az Aprovel alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba az Aprovel alkalmazását.

Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” pontban szereplő információkat.”

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

Egyéb gyógyszerek és az Aprovel

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:

- káliumpótlók
- káliumot tartalmazó sópótlók
- káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtók)
- lítiumot tartalmazó gyógyszerek
- repaglinid (a vércukorszint csökkentésére alkalmazott gyógyszer)

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezartán hatása csökkenhet.

Az Aprovel egyidejű bevétele étellel és itallal

Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnél, hogy hagyja abba az Aprovel szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Aprovel helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnél. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség

harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy az Aprovel befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnél jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

Az Aprovel laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Aprovel nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazás módja

Az Aprovel **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy az Aprovel szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

■ Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek

A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg. Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra (két tablettát naponta) emelhető.

■ Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek

A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél a vesekárosodás kezelésére ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg (két tablettát naponta).

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezelésben** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az Aprovel 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon orvosához.

Ha az előírtnál több Aprovel-t vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be, azonnal forduljon orvoshoz.

Ha elfelejtette bevenni az Aprovel-t

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (bőrkíütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések irbezartánt szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba az Aprovel szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Az Aprovel-lel kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori 10 betegből 1-nél többet érinthet: ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vërvizsgálat emelkedett káliumszinetet mutathat.
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vërvizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melylel az izmok és a szív funkcióját méri (kreatinin kináz enzim). Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegéknél fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvértestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.
- Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

Az Aprovel forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az ízérzés zavara, fülsengés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), a vérlemezkék számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis vérerek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk), és alacsony vércukorszint. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Aprovel?

- A készítmény hatóanyaga az irbezartán. Az Aprovel 150 mg filmtabletta 150 mg irbezartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, titán-dioxid (E171), makrogol 3000, karnauba pálmaviasz. Lásd 2 pont „Az Aprovel laktózt tartalmaz”.

Milyen az Aprovel külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Aprovel 150 mg filmtabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2872 mélynyomású jelzéssel ellátott tableta.

Az Aprovel 150 mg filmtabletta 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 filmtablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszerelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi 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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

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

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára
Aprovel 300 mg filmtabletta
írbezartán

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

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Aprovel és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Aprovel az angiotenzin-II receptor antagonisták csoportjába tartozik. Az angiotenzin-II egy szervezetben termelődő anyag, amely a vérerek receptoraihoz való kötődése révén, az erek szűkületét váltja ki. Ennek következtében a vérnyomás emelkedik. Az Aprovel megakadályozza az angiotenzin-II kötődését a receptorokhoz, így a vérerek ellazulnak és csökken a vérnyomás. Az Aprovel lassítja a magasvérnyomásos és a 2-es típusú cukorbetegség veseműködésének romlását.

Az Aprovel-t a következőkre használják felnőtt betegek esetében:

- a magas vérnyomás (*esszenciális hipertónia*) kezelésére
- a vese védelmére azon magas vérnyomásos, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében, akiknél a vesefunkció károsodását laboratóriumi vizsgálatok igazolták.

2. Tudnivalók az Aprovel szedése előtt

Ne szedje az Aprovel-t

- ha **allergiás** (túlérzékeny) az írbezartánra vagy az Aprovel egyéb összetevőjére,
- ha **túl van a terhesség harmadik hónapján**. (A terhesség korai szakaszában is jobb elkerülni az Aprovel-kezelést – lásd a „Terhesség” című részt).
- ha **cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése** és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Aprovel szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy **ha a következők közül bármelyik érvényes Önre:**

- ha Önnek **súlyos hányása vagy hasmenése** van,
- ha Ön **vesebeteg**,
- ha Ön **szívbeteg**
- ha Ön az Aprovel-t **diabéteszes vesebetegségre** kapja,- ez esetben orvosa rendszeresen vérvizsgálatot végeztethet, főleg a vér káliumszint mérését, károsodott veseműködés esetén.

- ha **alacsony vércukorszint** (ennek tünetei a következők lehetnek: verejtékezés, gyengeség, éhség, szédülés, remegés, fejfájás, kipirulás vagy sápadtság, zsibbadás, szapora vagy nagyon erős szívverés) jelentkezik Önnél, különösen akkor, ha cukorbetegség (diabétész) miatt kezelik.
- ha **műtétje lesz** (sebészeti) vagy **altatásos beavatkozások előtt áll**,
 - ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az Aprovel alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba az Aprovel alkalmazását.

Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” pontban szereplő információkat.

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni, ha túl van a terhesség harmadik hónapján, mert súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban alkalmazzák (lásd a „Terhesség” című részt).

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és serdülőkorúak esetén, mivel biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták teljesen.

Egyéb gyógyszerek és az Aprovel

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Lehet, hogy orvosának meg kell változtatnia a gyógyszerek adagját, és/vagy egyéb óvintézkedéseket tehet:

Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje az Aprovel-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).

Vérének laboratóriumi ellenőrzése válhat szükségessé, ha Ön a következők közül valamelyiket szedi:

- káliumpótlók
- káliumot tartalmazó sópótlók
- káliummegtakarító gyógyszerek (pl. egyes vizelethajtók)
- lítiumot tartalmazó gyógyszerek
- repaglinid (a vércukorszint csökkentésére alkalmazott gyógyszer)

Amennyiben bizonyos fájdalomcsillapítókat, úgynevezett nem-szteroid gyulladáscsökkentőket szed, az irbezártán hatása csökkenhet.

Az Aprovel egyidejű bevétele étellel és itallal

Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy teherbe eshet). Kezelőorvosa minden bizonnyal javasolni fogja Önnél, hogy hagyja abba az Aprovel szedését a teherbe esés előtt, vagy amint megtudja, hogy terhes, és az Aprovel helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnél. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és tilos szedni a terhesség

harmadik hónapján túl, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Közölje kezelőorvosával, ha szoptat vagy hamarosan szoptatni fog. Az Aprovel alkalmazása nem ajánlott szoptató anyáknak, és kezelőorvosa egyéb kezelést választhat Önnek, ha szoptatni kíván, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülöttként született.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy az Aprovel befolyásolja a gépjárművezetéssel és a gépek kezelésével kapcsolatos képességeket. Mindazonáltal a magas vérnyomás kezelése során néha szédülés vagy gyengeség fordulhat elő. Amennyiben Önnél jelentkeztek a fenti tünetek, beszéljen orvosával, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket üzemeltetne.

Az Aprovel laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (például laktózra) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Aprovel nátriumot tartalmaz. A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Aprovel-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Az alkalmazás módja

Az Aprovel **szájon át alkalmazandó**. A tablettákat megfelelő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár víz) kell lenyelni. Az Aprovel bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is. Lehetőleg minden nap, megközelítőleg azonos időpontban kell bevenni a napi adagot. Fontos, hogy az Aprovel szedését addig kell folytatni, míg azt orvosa másképpen nem rendeli.

■ Magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek

A készítmény szokásos adagja naponta egyszer 150 mg. Az adag később a vérnyomás alakulásától függően, naponta egyszer 300 mg-ra emelhető.

■ Magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek

A magasvérnyomás-betegségben és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél a vesekárosodás kezelésére ajánlott fenntartó adag naponta egyszer 300 mg.

Az orvos előírhat alacsonyabb kezdőadagot, főként **művesekezelésben** részesülők vagy **75 éven felüliek** esetében.

A maximális vérnyomáscsökkentő hatás a kezelés megkezdésétől számított 4-6 héten belül alakul ki.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az Aprovel 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. Ha egy gyermek lenyel néhány tablettát, azonnal forduljon orvosához.

Ha az előírtnál több Aprovel-t vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be, azonnal forduljon orvoshoz.

Ha elfelejtette bevenni az Aprovel-t

Amennyiben a napi adag bevétele véletlenül kimaradt, a következőt a szokásos időben kell bevenni. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezen mellékhatások közül néhány súlyos lehet, és orvosi ellátást igényelhet.

Akárcsak a hasonló gyógyszereknél, ritkán allergiás bőrreakciókról (bőrkíütések, csalánkiütések), továbbá az arcon, az ajkakon és/vagy a nyelven kialakuló duzzanatokról is érkeztek jelentések irbezartánt szedő betegekről. Ha Önnél is jelentkeznek a fenti tünetek, vagy úgy érzi, hogy nehezen lélegzik, **hagyja abba az Aprovel szedését és azonnal forduljon orvoshoz.**

Az alább felsorolt mellékhatások előfordulásának gyakorisága a következő megállapodás szerint lett megadva.

Nagyon gyakori: 10 betegből 1-nél többet érinthet

Gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

Az Aprovel-lel kezelt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet): ha Ön magasvérnyomás-betegségben és vesebetegséggel társuló 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a vërvizsgálat emelkedett káliumszinetet mutathat.
- Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szédülés, émelygés/hányás és fáradtság és a vërvizsgálat egy olyan enzim emelkedett szintjét mutathatja, melylel az izmok és a szív funkcióját méri (kreatinin kináz enzim). Magas vérnyomásos és vesebetegségben szenvedő, 2-es típusú cukorbetegéknél fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén szédülést, fekvő vagy ülő helyzetből történő helyzetváltoztatás esetén alacsony vérnyomást és ízületi- vagy izomfájdalmat és egy a vörösvértestben lévő protein (haemoglobin) csökkenését is jelentették.
- Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet): szapora szívverés, kipirulás, köhögés, hasmenés, emésztési zavar/gyomorégés, szexuális zavarok (a szexuális teljesítőképességgel kapcsolatos problémák), valamint mellkasi fájdalom.
- Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet): a bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma), amely olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

Az Aprovel forgalomba kerülése óta egyéb mellékhatások előfordulásáról számoltak be. A mellékhatások, melyek gyakorisága nem ismert, a következők: forgó jellegű szédülés, fejfájás, az ízérzés zavara, fülsengés, izomgörcsök, izom- és ízületi fájdalom, a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység – a tünetek közé tartozhatnak a fáradékonyság, fejfájás, terheléskor fellépő légszomj, szédülés és sápadtság), a vérlemezkék számának csökkenése, normálistól eltérő májfunkciók, emelkedett káliumszint, károsodott vesefunkció, a kis vérerek gyulladása, mely főleg a bőrt érinti (fehérvérsejt pusztulást okozó érgyulladás néven ismert betegség), súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás sokk), és alacsony vércukorszint. Sárgaságról (a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése) is beszámoltak nem gyakori előfordulással.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Aprovel-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Aprovel?

- A készítmény hatóanyaga az irbezartán. Az Aprovel 300 mg filmtabletta 300 mg irbezartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz, szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, titán-dioxid (E171), makrogol 3000, karnauba pálmaviasz. Lásd 2 pont „Az Aprovel laktózt tartalmaz”.

Milyen az Aprovel külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Aprovel 300 mg filmtabletta fehér, csaknem fehér, domború felületű, ovális alakú, egyik oldalán szív alakú mélynyomással, másik oldalán 2873 mélynyomású jelzéssel ellátott tableta.

Az Aprovel 300 mg filmtabletta 14, 28, 30, 56, 84, 90 vagy 98 filmtablettát tartalmazó buborékfólia csomagolásban van forgalomban. Az 56 x 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékfólia csomagolás kórházak számára is hozzáférhető.

Nem mindegyik kiszerelés kerül feltétlenül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

Gyártó

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi 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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

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