

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aprovel 75 mg tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Tablete satur 75 mg irbesartāna (*Irbesartanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: 15,37 mg laktozes monohidrāta katrā tabletē.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2771 otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aprovel ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem esenciālās hipertensijas ārstēšanai.

Tas paredzēts lietošanai arī kā antihipertensīvās ārstēšanas shēmas sastāvdaļa, veicot nieru slimības ārstēšanu pieaugušiem pacientiem ar hipertensiju un 2. tipa cukura diabētu (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Parasti ieteicamā sākuma un balstdeva ir 150 mg reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Aprovel 150 mg lietošana reizi dienā parasti nodrošina labāku asinsspiediena kontroli 24 h nekā 75 mg deva. Tomēr var apsvērt iespēju uzsākt terapiju ar 75 mg, īpaši pacientiem, kam veic hemodialīzi un par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem.

Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt ar 150 mg reizi dienā, Aprovel devu var palielināt līdz 300 mg vai pievienot citu antihipertensīvo līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Pierādīts, ka Aprovel iedarbību īpaši pastiprina diurētiskā līdzekļa, piemēram, hidrohlortiazīda pievienošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju ārstēšana jāsāk ar 150 mg irbesartāna reizi dienā un pakāpeniski deva jāpalielina līdz 300 mg reizi dienā, kas ir vēlāmā balstdeva nieru slimības ārstēšanai.

Aprovel labvēlīgā ietekme uz nierēm 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju pierādīta pētījumos, kuros irbesartānu lietoja papildus citiem antihipertensīviem līdzekļiem, lai sasniegtu mērķa asinsspiedienu (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašās grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem, kam veic hemodialīzi, jāapsver mazākas sākumdevas (75 mg) lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Nav klīniskas pieredzes par preparāta lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Gados veci pacienti

Kaut gan par 75 gadiem vecākiem pacientiem jāapsver sākumterapija ar 75 mg, gados veciem cilvēkiem deva parasti nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Aprovel drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6 apakšpunktu).

Aprovel vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošām zālēm kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <60 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Intravaskulārā šķidruma tilpuma samazināšanās: pacientiem, kam ir intravaskulārā šķidruma tilpuma un/vai nātrija samazināšanās spēcīgas ārstēšanas dēļ ar diurētiskiem līdzekļiem, ierobežojot sāls lietošanu, caurejas vai vemšanas dēļ, var attīstīties simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas lietošanas. Šie traucējumi jānovērš pirms Aprovel lietošanas.

Renovaskulāra hipertensija: ārstējot pacientus, kam ir abpusēja nieru artēriju stenoze vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenoze, ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Kaut gan šāda iedarbība nav konstatēta, lietojot Aprovel, angiotensīna-II receptoru antagonisti var to izraisīt.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija: lietojot Aprovel pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par Aprovel lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere.

Hipertensijas slimnieki ar 2. tipa cukura diabētu un nieru slimību: veicot analīzi pētījumā ar pacientiem, kam bija progresējusi nieru slimība, irbesartāna ietekme uz nieru un kardiovaskulāriem traucējumiem nebija vienāda visās apakšgrupās. Labvēlīgā iedarbība bija vājāk izteikta sievietēm un ne-baltās rases pārstāvjiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde: ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Hiperkaliēmija: tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējošas zāles, ārstēšanas laikā ar Aprovel var attīstīties hiperkaliēmija, īpaši pavājinātas nieru darbības, diagnosticētas proteinūrijas gadījumā diabētiskas nieru slimības dēļ un/vai sirds mazspējas gadījumā. Riska grupas pacientiem ieteicams stingri kontrolēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hipoglikēmija: Aprovel var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar diabētu. Ja pacienti tiek ārstēti ar insulīnu vai pretdiabēta līdzekļiem, jāapsver adekvāta glikozes līmeņa asinīs kontrole; atbilstošu indikāciju gadījumā var būt nepieciešama insulīna vai pretdiabēta līdzekļu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zarnu angioedēma: Ir ziņots par zarnu angioedēmu pacientiem, kurus ārstēja ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem, tostarp Aprovel (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem bija sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja. Simptomi izzuda pēc angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas pārtraukšanas. Ja tiek diagnosticēta zarnu angioedēma, jāpārtrauc Aprovel lietošana un jāsāk atbilstoša novērošana, līdz simptomi pilnīgi izzuduši.

Litijs: nav ieteicams lietot litija un Aprovel kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildreakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ Aprovel lietošana nav ieteicama.

Vispārēji norādījumi: pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība galvenokārt ir atkarīga no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu, var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku sirds slimību vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Kā novērots, lietojot angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, irbesartāns un citi angiotensīna antagonisti melnādainiem cilvēkiem pazemina asinsspiedienu mazāk efektīvi nekā ne-melnādainiem cilvēkiem, iespējams, tādēļ, ka starp melnādainiem hipertensijas slimniekiem ir vairāk pacientu ar zemu renīna līmeni (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārāztītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija: irbesartāns tika pētīts pediatrikālā populācijā no 6 līdz 16 gadu vecumā, bet pašreizējie dati nav pietiekoši, lai pamatotu lietošanu bērniem, kamēr tiks iegūti turpmākie dati (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Aprovel 75 mg tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Aprovel 75 mg tabletes satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Diurētiskie līdzekļi un citi antihipertensīvie līdzekļi: citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt irbesartāna hipotensīvo darbību, tomēr Aprovel ir droši lietots kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, piemēram, beta blokatoriem, ilgstošas darbības kalcija kanālu blokatoriem un tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt šķidruma deficītu un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar Aprovel (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aliskirēnu saturošas zāles vai AKE inhibitori: klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kālija papildterapija un kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi: ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, lietošana vienlaicīgi ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija papildterapiju, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīnu), var palielināt kālija līmeni serumā un tādēļ nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Litijs: lietojot vienlaicīgi litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti, tomēr šo kombināciju lietot nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna II antagonistus lieto vienlaicīgi ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COG-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), antihipertensīvā iedarbība var pavājināties.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, vienlaicīgi lietojot angiotensīna II antagonistus un NSPL, paaugstinās nieru funkcijas traucējumu risks, ieskaitot varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija paaugstināšanos serumā, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru funkciju. Šo kombināciju jālieto piesardzīgi, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem. Pacientiem jānodrošina adekvāta hidratācija un jāapsver nepieciešamību monitorēt nieru funkciju pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

Repaglinīds: irbesartāns var inhibēt OATP1B1. Klīniskā pētījumā novēroja, ka irbesartāns, lietots 1 stundu pirms repaglinīda (OATP1B1 substrāta), palielināja repaglinīda C_{max} un AUC attiecīgi 1,8 reizes un 1,3 reizes. Citā pētījumā, abas zāles lietojot vienlaicīgi, nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība netika novērota. Līdz ar to var būt nepieciešams pielāgot pretdiabēta terapijas, piemēram, repaglinīda, devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību: klīniskos pētījumos irbesartāna farmakokinētiku neietekmēja hidrohlortiazīds. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgas farmakokinētikas vai farmakodinamikas mijiedarbību ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktori, piemēram

rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās ja vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestru, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Tā kā informācija par Aprovel lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Aprovel lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispāratzītu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Nav zināms, vai Aprovel vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati žurkām liecina par Aprovel/metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Fertilitāte

Irbesartānam nebija ietekmes uz ārstēto žurku un to pēcnācēju fertilitāti pie devām, kas izraisīja pirmās toksicitātes pazīmes pieaugušajām žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nemot vērā tā farmakodinamiskās īpašības, maz ticams, ka irbesartāns varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot iekārtas, jāņem vērā, ka ārstēšanas laikā var attīstīties reibonis vai nogurums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ar placebo kontrolētos pētījumos hipertensijas slimniekiem kopējā blakusparādību sastopamība starp irbesartāna (56,2%) un placebo grupām (56,5%) neatšķīrās. Zāļu lietošanas pārtraukšanu klīnisku vai laboratorisku nevēlamo blakusparādību dēļ ar irbesartānu ārstētiem pacientiem (3,3%) konstatēja retāk

nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (4,5%). Nevēlamo blakusparādību sastopamība nebija atkarīga no devas (lietojot ieteiktās devas), dzimuma, vecuma, rases vai ārstēšanas ilguma.

0,5% cukura diabēta pacientu ar mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību (t.i., retāk), bet biežāk nekā lietojot placebo, novēroja ortostatisku reiboni un ortostatisku hipotensiju.

Zemāk sekojošā tabula atspoguļo nevēlamās blakusparādības, kuras novēroja ar placebo kontrolētos pētījumos, kuros 1965 pacienti saņēma irbesartānu. Termins, kas apzīmēti ar zvaigznīti (*), attiecas uz blakusparādībām, kuras novēroja papildus cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteinūriju > 2% gadījumos un biežāk nekā lietojot placebo.

Tālāk minēto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pēcreģistrācijas novērojumos ziņots par papildus sekojošām zāļu blakusparādībām; par tām ziņots spontāni.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: anēmija, trombocitopēnija

Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, angioedēma, izsitumi, nātrene, anafilaktiska reakcija, anafilaktiskais šoks

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Nav zināmi: hiperkaliēmija, hipoglikēmija

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis, ortostatisks reibonis*

Nav zināmi: vertigo, galvassāpes

Ausu un labirinta bojājumi

Nav zināmi: troksnis ausīs

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: tahikardija

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: ortostatiska hipotensija*

Retāk: pietvīkums

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: klepus

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša/vemšana
Retāk: caureja, dispepsija/grēmas
Reti: zarnu angioedēma
Nav zināmi: garšas izmaiņas

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk: dzelte
Nav zināmi: hepatīts, aknu darbības traucējumi

Ādas un zemādas audu bojājumi

Nav zināmi: leukocitoklastisks vaskulīts

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: sāpes skeleta muskulatūrā*
Nav zināmi: artralģija, mialģija (dažkārt saistībā ar plazmas kreatinīna kināzes līmeņa paaugstināšanos), muskuļu krampji

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Nav zināmi: pavājināta nieru darbība, tostarp nieru mazspēja riska grupas pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk: dzimumfunkcijas traucējumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: nogurums
Retāk: sāpes krūtīs

Izmeklējumi

Ļoti bieži: Hiperkaliēmija* radās biežāk ar irbesartānu ārstētiem cukura diabēta pacientiem nekā pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 29,4% pacientu (t.i., ļoti bieži) 300 mg irbesartāna grupā un 22% pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteīnūriju hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 46,3% pacientu (t.i., ļoti bieži) irbesartāna grupā un 26,3% pacientu placebo grupā.

Bieži: ar irbesartānu ārstētiem cilvēkiem bieži novērota nozīmīga kreatīnkināzes līmeņa palielināšanās plazmā (1,7%). Nevienā no šiem gadījumiem skeleta muskuļu klīniskas pārmaiņas nenovēroja.

Klīniski nenožīmīgu hemoglobīna līmeņa samazināšanos novēroja 1,7% ar irbesartānu ārstētu hipertensijas pacientu ar progresējošu diabētisku nieru slimību.

Pediatriskā populācija

Randomizētā pētījumā ar 318 hipertensīviem bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 16 gadiem trīs nedēļu dubultklājā fāzē novērotas šādas nelabvēlīgās blakusparādības: galvassāpes (7,9%), hipotensija (2,2%), reibonis (1,9%), klepus (0,9%). Šī pētījuma 26 nedēļu atklātajā periodā biežāk

novērotās laboratorisko rezultātu novirzes bija kreatinīna paaugstināšanās (6,5%) un CK vērtību paaugstināšanās 2% bērnu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze pieaugušajiem, lietojot līdz 900 mg preparāta dienā 8 nedēļas, neliecina par toksicitāti. Iespējamās pārdozēšanas izpausmes varētu būt hipotensija un tahikardija; pārdozēšanas gadījumā var attīstīties arī bradikardija. Nav specifiskas informācijas par Aprovel pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotensīna-II antagonisti, monopreparāti.

ATĶ kods: C09C A04.

Darbības mehānisms

Irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT₁ tipa) antagonists. Preparāts bloķē visas angiotensīna-II darbības caur AT₁ receptoriem neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT₁) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā. Irbesartāns neinhibē AKE (kinināzi-II)-enzīmu, kas sintezē angiotensīnu-II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem. Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Klīniskā efektivitāte

Hipertensija

Irbesartāns pazemina asinsspiedienu, minimāli mainot sirds darbības ātrumu. Lietojot preparātu reizi dienā, asinsspiediena pazemināšanās ir atkarīga no devas, sasniedzot plato, kad deva pārsniedz 300 mg. 150-300 mg deva reizi dienā pazemina dozēšanas intervāla beigu asinsspiedienu guļus vai sēdus stāvoklī (24 h pēc devas ieņemšanas) vidēji par 8-13/5-8 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens) vairāk nekā placebo.

Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās tiek sasniegta 3-6 h laikā pēc preparāta lietošanas, un asinsspiedienu pazeminošā iedarbība saglabājas vismaz 24 h. Pēc 24 h asinsspiediena pazemināšanās bija 60-70% no atbilstošās maksimālās diastoliskās un sistoliskās atbildreakcijas, lietojot ieteiktās devas. Lietojot 150 mg reizi dienā, dozēšanas intervāla beigu un vidējā 24 h atbildreakcija bija līdzīga kā tādu pašu kopējo devu lietojot divreiz dienā.

Aprovel asinsspiedienu pazeminošā darbība sāk izpausties pēc 1-2 nedēļām, maksimālā iedarbība attīstās 4-6 nedēļas pēc terapijas sākšanas. Antihipertensīvā iedarbība ilgstošas terapijas laikā

saglabājas. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski atjaunojas sākotnējā līmenī. Rikošeta hipertensija nav novērota.

Irbesartāns un tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi savstarpēji pastiprina asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt tikai ar irbesartānu, mazas hidrohlortiazīda devas (12,5 mg) pievienošana irbesartānam reizi dienā papildus pazemina dozēšanas intervāla beigu asinsspiedienu kopumā par 7-10/3-6 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens), salīdzinot ar placebo.

Aprovel efektivitāti neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošas zāles, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildreakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohlortiazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildreakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā baltās rases pārstāvjiem.

Nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz urīnskābes koncentrāciju serumā vai urīnskābes izdalīšanos ar urīnu.

Pediatriskā populācija

Asinsspiediena samazināšanās ar irbesartāna titrētām mērķa devām 0,5 mg/kg (zemas), 1,5 mg/kg (vidējas) un 4,5 mg/kg (augstas) tika pētīta 318 hipertensīviem vai ar pastāvošu risku (diabēts, hipertensija ģimenes anamnēzē) 6-16 gadus veciem bērniem un pusaudžiem trīs nedēļu periodā. Trešās nedēļas beigās galvenā efektivitātes kritērija sistoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (SASS) vidējā samazināšanās, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija 11,7 mmHg (zemākai devai), 9,3 mmHg (vidējai devai) un 13,2 mmHg (lielākai devai). Starp šīm devām nekonstatēja ticamu atšķirību. Koriģēta dozēšanas intervāla beigu diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (DASS) vidējā samazināšanās bija sekojoša: 3,8 mmHg (zemākai devai), 3,2 mmHg (vidējai devai) un 5,6 mmHg (lielākai devai). Turpmāko divu nedēļu periodā, kad pacienti tika atkārtoti nejaušināti saņemt placebo vai aktīvo vielu, tiem, kas saņēma placebo, SASS un DASS paaugstināšanās bija attiecīgi par 2,4 un 2,0 mmHg, salīdzinot ar pārmaiņām atbilstīgi +0,1 un -0,3 mmHg visām irbesartāna devām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipertensija un 2. tipa cukura diabēts ar nieru slimību

"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" pierāda, ka irbesartāns palēnina nefropātijas progresēšanu pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteīnūriju. IDNT bija dubultakls, kontrolēts saslimstības un mirstības pētījums, kas salīdzināja Aprovel, amlodipīnu un placebo. 1715 hipertensijas slimniekiem ar 2. tipa cukura diabētu, proteīnūriju ≥ 900 mg dienā un kreatinīna līmeni serumā 1,0-3,0 mg/dl pārbaudīja Aprovel ilgstošu ietekmi (vidēji 2,6 gadus) uz nieru slimības progresēšanu un jebkura cēloņa izraisītu mirstību. Pacientiem Aprovel devu palielināja no 75 mg līdz 300 mg balstdevai, amlodipīna devu no 2,5 mg līdz 10 mg vai placebo devu, ņemot vērā panesamību. Pacienti visās ārstēšanas grupās parasti saņēma 2-4 antihipertensīvos līdzekļus (piemēram, diurētisku līdzekli, beta blokatoru, alfa blokatoru), lai sasniegtu iepriekš noteiktu mērķa asinsspiedienu $\leq 135/85$ mmHg vai samazinātu sistolisko asinsspiedienu par 10 mmHg, ja sākotnēji tas bija > 160 mmHg. 60% pacientu placebo grupā sasniedza šo mērķa asinsspiedienu, bet irbesartāna un amlodipīna grupās šis rādītājs bija attiecīgi 76% un 78%. Irbesartāns ievērojami mazina primārā kombinētā rezultāta (kreatinīna līmeņa divkārtšošanos serumā, beigu stadijas nieru slimība (BSNS) vai jebkura cēloņa izraisīta mirstība) relatīvo risku. Aptuveni 33% pacientu irbesartāna grupā sasniedza primāro salikto nieru rezultātu, salīdzinot ar 39% un 41% placebo un amlodipīna grupās [relatīvā riska samazināšanās par 20% pret placebo ($p = 0,024$) un relatīvā riska samazināšanās par 23%, salīdzinot ar amlodipīnu ($p = 0,006$)]. Analizējot primārā rezultāta atsevišķas sastāvdaļas, nekonstatēja ietekmi uz jebkura cēloņa izraisītu mirstību, bet konstatēja pozitīvu ietekmi uz BSNS mazināšanos un ievērojami retāk-kreatinīna līmeņa divkārtšošanos serumā.

Vērtēja ārstēšanas efektu apakšgrupām, ņemot vērā dzimumu, rasi, vecumu, cukura diabēta ilgumu, sākotnējo asinsspiedienu, kreatinīna līmeni serumā un albumīna ekskrecijas apjomu. Sieviešu un

melnādaino cilvēku apakšgrupās, kas veidoja attiecīgi 32% un 26% no kopējās pētījuma populācijas, nekonstatēja labvēlīgu ietekmi uz nierēm, kaut gan ticamības intervāls nenoliedz šādu iespējamību. Sekundārais letālu un neletālu kardiovaskulāru traucējumu rezultāts trīs kopējās populācijas grupās neatšķīrās, bet sievietēm konstatēja palielinātu neletāla miokarda infarkta (MI) sastopamību un vīriešiem-samazinātu ne-letāla MI sastopamību irbesartāna grupā, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Palielinātu ne-letāla MI un insulta sastopamību konstatēja vīriešiem irbesartāna grupā, salīdzinot ar amlodipīna grupu, bet hospitalizācija sirds mazspējas dēļ kopējā populācijā bija samazināta. Tomēr nav precīza skaidrojuma šai atradei sievietēm.

Pētījums "Irbesartāna ietekme uz mikroalbuminūriju hipertensijas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (IRMA 2)" pierāda, ka 300 mg irbesartāna pacientiem ar mikroalbuminūriju kavē progresēšanu līdz proteinūrijai. IRMA 2 bija placebo kontrolēts, dubultakls saslimstības pētījums 590 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, mikroalbuminūriju (30-300 mg dienā) un normālu nieru darbību (kreatinīna līmenis serumā $\leq 1,5$ mg/dl vīriešiem un $< 1,1$ mg/dl sievietēm). Pētījumā vērtēja Aprovel ilgstošu ietekmi (2 gadi) uz klīniskas proteinūrijas progresēšanu (albumīna izdalīšanās apjoms ar urīnu (AIAU) > 300 mg dienā, AIAU palielināšanās vismaz par 30%, salīdzinot ar sākotnējo līmeni). Iepriekš noteikts mērķa asinsspiediens bija $\leq 135/85$ mmHg. Lai palīdzētu sasniegt mērķa asinsspiedienu, pēc vajadzības pievienoja papildus antihipertensīvus līdzekļus (izņemot AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru antagonistus un dihidropiridīna grupas kalcija blokatorus). Līdzīgs asinsspiediens tika sasniegts visās ārstēšanas grupās, bet proteinūrijas mērķi sasniedza mazāk cilvēku irbesartāna 300 mg grupā (5,2%) nekā placebo (14,9%) vai 150 mg irbesartāna grupā (9,7%), kas lielākas devas grupā parādīja relatīvā riska mazināšanos par 70%, salīdzinot ar placebo ($p = 0,0004$). Pirmos trīs ārstēšanas mēnešos nekonstatēja vienlaikus glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ) uzlabošanos. Progresēšanas palēnināšanos līdz klīniskai proteinūrijai konstatēja jau pēc 3 mēnešiem un tā turpinājās 2 gadus. Regresiju līdz normoalbuminūrijai (< 30 mg dienā) biežāk konstatēja Aprovel 300 mg grupā (34%) nekā placebo grupā (21%).

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem. ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas irbesartāns uzsūcas labi: pētījumos konstatētā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 60-80%. Lietošana vienlaikus ar uzturu būtiski neietekmē irbesartāna bioloģisko pieejamību.

Izkliede

Ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 96% preparāta, neliela daļa saistās ar asins šūnām. Izkliedes tilpums ir 53-93 litri.

Biotransformācija

Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% plazmā cirkulējošās radioaktivitātes ir saistīti ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās glikuronīda konjugācijas un oksidācijas ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir neliela nozīme.

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika. Lietojot par 600 mg lielāku devu (divreiz lielāka deva nekā maksimālā ieteicamā deva), konstatēja mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; šīs atrades mehānisms nav zināms. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1,5-2 h pēc preparāta perorālas lietošanas. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 h. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā konstatēta ierobežota irbesartāna uzkrāšanās plazmā (< 20%). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperioda un uzkrāšanās atšķirību nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un $C_{\max}$ bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem (≥ 65 gadi) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais pusperiods būtiski nemainījās. Gados veciem cilvēkiem deva nav jāpielāgo.

Eliminācija

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai i.v. ^{14}C irbesartāna ievadīšanas aptuveni 20% radioaktivitātes konstatēti urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā.

Pediatriskā populācija

Irbesartāna farmakokinētika tika pētīta 23 bērniem ar arteriālo hipertensiju pēc vienreizējas un atkārtotām irbesartāna devām (2 mg/kg) līdz maksimālajai dienas devai 150 mg četras nedēļas. No šiem 23 bērniem 21 tika izvērtēts salīdzinot ar pieaugušo farmakokinētiku (divpadsmit bija vecāki par 12 gadiem, deviņi bērni bija 6-12 g.v.). Rezultāti parādīja, ka $C_{\max}$, AUC un klīrenss bija līdzīgi pieaugušo raksturlielumiem, ko tiem novēro pēc 150 mg irbesartāna devas. Irbesartāna ierobežota uzkrāšanās (18%) plazmā tika novērota pēc atkārtotām devām vienreiz dienā.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās.

Pacientiem ar smagu aknu mazspēju pētījumi nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Neklīniskajos drošuma pētījumos lielas irbesartāna devas (≥ 250 mg/kg dienā žurkām un ≥ 100 mg/kg dienā makaka sugas pērtiķiem) mazināja sarkano asins šūnu raksturlielumus (eritrocītus, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas (≥ 500 mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un makaka sugas pērtiķiem izraisīja degeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna līmeni serumā), ko uzskata par sekundāru ietekmi zāļu hipotensīvās iedarbības dēļ, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām ≥ 90 mg/kg preparāta dienā un makaka sugas pērtiķiem ≥ 10 mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm ietekme uz fertilitāti un reproduktīvo uzvedību netika novērota pat pie devām, kas radīja zināmu toksicitāti pieaugušajām žurkām (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tajā skaitā mirstību pie vislielākās devas. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeni, implantātu vai dzīvu augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju izdzīvošanu, attīstību vai reproduktīvo funkciju. Pētījumos ar dzīvniekiem žurku un trušu augļos konstatēja radioaktīva irbesartāna atradnes. Irbesartāns izdalās žurku mātišu pienā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blādiņas dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātītēm lietojot ievērojami toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliska celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Koloidālais hidratētais silīcija dioksīds
Preželatinizēta kukurūzas ciete
Poloksamērs 188.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kārbiņa ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kārbiņa ar 28 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kārbiņa ar 56 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kārbiņa ar 98 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kārbiņa ar 56 x 1 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/97/046/001-003

EU/1/97/046/010

EU/1/97/046/013

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1997. gada 27. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 27. augusts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aprovel 150 mg tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Tablete satur 150 mg irbesartāna (*Irbesartanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: 30,75 mg laktozes monohidrāta katrā tabletē.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2772 otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aprovel ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem esenciālās hipertensijas ārstēšanai.

Tas paredzēts lietošanai arī kā antihipertensīvās ārstēšanas shēmas sastāvdaļa, veicot nieru slimības ārstēšanu pieaugušiem pacientiem ar hipertensiju un 2. tipa cukura diabētu (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Parasti ieteicamā sākuma un balstdeva ir 150 mg reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Aprovel 150 mg lietošana reizi dienā parasti nodrošina labāku asinsspiediena kontroli 24 h nekā 75 mg deva. Tomēr var apsvērt iespēju uzsākt terapiju ar 75 mg, īpaši pacientiem, kam veic hemodialīzi un par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem.

Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt ar 150 mg reizi dienā, Aprovel devu var palielināt līdz 300 mg vai pievienot citu antihipertensīvo līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Pierādīts, ka Aprovel iedarbību īpaši pastiprina diurētiskā līdzekļa, piemēram, hidrohlortiazīda pievienošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju ārstēšana jāsāk ar 150 mg irbesartāna reizi dienā un pakāpeniski deva jāpalielina līdz 300 mg reizi dienā, kas ir vēlāmā balstdeva nieru slimības ārstēšanai.

Aprovel labvēlīgā ietekme uz nierēm 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju pierādīta pētījumos, kuros irbesartānu lietoja papildus citiem antihipertensīviem līdzekļiem, lai sasniegtu mērķa asinsspiedienu (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašās grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem, kam veic hemodialīzi, jāapsver mazākas sākumdevas (75 mg) lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Nav klīniskas pieredzes par preparāta lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Gados veci pacienti

Kaut gan par 75 gadiem vecākiem pacientiem jāapsver sākumterapija ar 75 mg, gados veciem cilvēkiem deva parasti nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Aprovel drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Aprovel vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošām zālēm kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <60 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Intravaskulārā šķidruma tilpuma samazināšanās: pacientiem, kam ir intravaskulārā šķidruma tilpuma un/vai nātrija samazināšanās spēcīgas ārstēšanas dēļ ar diurētiskiem līdzekļiem, ierobežojot sāls lietošanu, caurejas vai vemšanas dēļ, var attīstīties simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas lietošanas. Šie traucējumi jānovērš pirms Aprovel lietošanas.

Renovaskulāra hipertensija: ārstējot pacientus, kam ir abpusēja nieru artēriju stenoze vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenoze, ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Kaut gan šāda iedarbība nav konstatēta, lietojot Aprovel, angiotensīna-II receptoru antagonisti var to izraisīt.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija: lietojot Aprovel pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par Aprovel lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere.

Hipertensijas slimnieki ar 2. tipa cukura diabētu un nieru slimību: veicot analīzi pētījumā ar pacientiem, kam bija progresējusi nieru slimība, irbesartāna ietekme uz nieru un kardiovaskulāriem traucējumiem nebija vienāda visās apakšgrupās. Labvēlīgā iedarbība bija vājāk izteikta sievietēm un ne-baltās rases pārstāvjiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde: ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Hiperkaliēmija: tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējošas zāles, ārstēšanas laikā ar Aprovel var attīstīties hiperkaliēmija, īpaši pavājinātas nieru darbības, diagnosticētas proteinūrijas gadījumā diabētiskas nieru slimības dēļ un/vai sirds mazspējas gadījumā. Riska grupas pacientiem ieteicams stingri kontrolēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hipoglikēmija: Aprovel var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar diabētu. Ja pacienti tiek ārstēti ar insulīnu vai pretdiabēta līdzekļiem, jāapsver adekvāta glikozes līmeņa asinīs kontrole; atbilstošu indikāciju gadījumā var būt nepieciešama insulīna vai pretdiabēta līdzekļu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zarnu angioedēma: Ir ziņots par zarnu angioedēmu pacientiem, kurus ārstēja ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem, tostarp Aprovel (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem bija sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja. Simptomi izzuda pēc angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas pārtraukšanas. Ja tiek diagnosticēta zarnu angioedēma, jāpārtrauc Aprovel lietošana un jāsāk atbilstoša novērošana, līdz simptomi pilnīgi izzuduši.

Litijs: nav ieteicams lietot litija un Aprovel kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildreakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ Aprovel lietošana nav ieteicama.

Vispārēji norādījumi: pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība galvenokārt ir atkarīga no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu, var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku sirds slimību vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Kā novērots, lietojot angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, irbesartāns un citi angiotensīna antagonisti melnādainiem cilvēkiem pazemina asinsspiedienu mazāk efektīvi nekā ne-melnādainiem cilvēkiem, iespējams, tādēļ, ka starp melnādainiem hipertensijas slimniekiem ir vairāk pacientu ar zemu renīna līmeni (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārāztītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija: irbesartāns tika pētīts pediatrikālā populācijā no 6 līdz 16 gadu vecumā, bet pašreizējie dati nav pietiekoši, lai pamatotu lietošanu bērniem, kamēr tiks iegūti turpmākie dati (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Aprovel 150 mg tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Aprovel 150 mg tabletes satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Diurētiskie līdzekļi un citi antihipertensīvie līdzekļi: citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt irbesartāna hipotensīvo darbību, tomēr Aprovel ir droši lietots kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, piemēram, beta blokatoriem, ilgstošas darbības kalcija kanālu blokatoriem un tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt šķidruma deficītu un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar Aprovel (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aliskirēnu saturošas zāles vai AKE inhibitori: klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kālija papildterapija un kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi: ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, lietošana vienlaicīgi ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija papildterapiju, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīnu), var palielināt kālija līmeni serumā un tādēļ nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Litijs: lietojot vienlaicīgi litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti, tomēr šo kombināciju lietot nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna II antagonistus lieto vienlaicīgi ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COG-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), antihipertensīvā iedarbība var pavājināties.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, vienlaicīgi lietojot angiotensīna II antagonistus un NSPL, paaugstinās nieru funkcijas traucējumu risks, ieskaitot varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija paaugstināšanos serumā, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru funkciju. Šo kombināciju jālieto piesardzīgi, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem. Jābūt adekvātai hidratācijai, un jādomā par nepieciešamību monitorēt nieru funkciju pēc vienlaikus terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk.

Repaglinīds: irbesartāns var inhibēt OATP1B1. Klīniskā pētījumā novēroja, ka irbesartāns, lietots 1 stundu pirms repaglinīda (OATP1B1 substrāta), palielināja repaglinīda C_{max} un AUC attiecīgi 1,8 reizes un 1,3 reizes. Citā pētījumā, abas zāles lietojot vienlaicīgi, nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība netika novērota. Līdz ar to var būt nepieciešams pielāgot pretdiabēta terapijas, piemēram, repaglinīda, devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību: klīniskos pētījumos irbesartāna farmakokinētiku neietekmēja hidrohlortiazīds. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgas farmakokinētikas vai farmakodinamikas mijiedarbību ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktori, piemēram

rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās ja vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Tā kā informācija par Aprovel lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Aprovel lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispāratzītu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Nav zināms, vai Aprovel vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati žurkām liecina par Aprovel/metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Fertilitāte

Irbesartānam nebija ietekmes uz ārstēto žurku un to pēcnācēju fertilitāti pie devām, kas izraisīja pirmās toksicitātes pazīmes pieaugušajām žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ņemot vērā tā farmakodinamiskās īpašības, maz ticams, ka irbesartāns varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot iekārtas, jāņem vērā, ka ārstēšanas laikā var attīstīties reibonis vai nogurums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ar placebo kontrolētos pētījumos hipertensijas slimniekiem kopējā blakusparādību sastopamība starp irbesartāna (56,2%) un placebo grupām (56,5%) neatšķīrās. Zāļu lietošanas pārtraukšanu klīnisku vai laboratorisku nevēlamo blakusparādību dēļ ar irbesartānu ārstētiem pacientiem (3,3%) konstatēja retāk

nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (4,5%). Nevēlamo blakusparādību sastopamība nebija atkarīga no devas (lietojot ieteiktās devas), dzimuma, vecuma, rases vai ārstēšanas ilguma.

0,5% cukura diabēta pacientu ar mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību (t.i., retāk), bet biežāk nekā lietojot placebo, novēroja ortostatisku reiboni un ortostatisku hipotensiju.

Zemāk sekojošā tabula atspoguļo nevēlamās blakusparādības, kuras novēroja ar placebo kontrolētos pētījumos, kuros 1965 pacienti saņēma irbesartānu. Termini, kas apzīmēti ar zvaigznīti (*), attiecas uz blakusparādībām, kuras novēroja papildus cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteinūriju > 2% gadījumos un biežāk nekā lietojot placebo.

Tālāk minēto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pēcreģistrācijas novērojumos ziņots par papildus sekojošām zāļu blakusparādībām; par tām ziņots spontāni.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: anēmija, trombocitopēnija

Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, angioedēma, izsitumi, nātrene, anafilaktiska reakcija, anafilaktiskais šoks

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Nav zināmi: hiperkaliēmija, hipoglikēmija

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis, ortostatisks reibonis*

Nav zināmi: vertigo, galvassāpes

Ausu un labirinta bojājumi

Nav zināmi: troksnis ausīs

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: tahikardija

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: ortostatiska hipotensija*

Retāk: pietvīkums

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: klepus

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša/vemšana
Retāk: caureja, dispepsija/grēmas
Reti: zarnu angioedēma
Nav zināmi: garšas izmaiņas

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk: dzelte
Nav zināmi: hepatīts, aknu darbības traucējumi

Ādas un zemādas audu bojājumi

Nav zināmi: leukocitoklastisks vaskulīts

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: sāpes skeleta muskulatūrā*
Nav zināmi: artralģija, mialģija (dažkārt saistībā ar plazmas kreatinīna kināzes līmeņa paaugstināšanos), muskuļu krampji

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Nav zināmi: pavājināta nieru darbība, tostarp nieru mazspēja riska grupas pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk: dzimumfunkcijas traucējumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: nogurums
Retāk: sāpes krūtīs

Izmeklējumi

Ļoti bieži: Hiperkaliēmija* radās biežāk ar irbesartānu ārstētiem cukura diabēta pacientiem nekā pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 29,4% pacientu (t.i., ļoti bieži) 300 mg irbesartāna grupā un 22% pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteīnūriju hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 46,3% pacientu (t.i., ļoti bieži) irbesartāna grupā un 26,3% pacientu placebo grupā.

Bieži: ar irbesartānu ārstētiem cilvēkiem bieži novērota nozīmīga kreatīnkināzes līmeņa palielināšanās plazmā (1,7%). Nevienā no šiem gadījumiem skeleta muskuļu klīniskas pārmaiņas nenovēroja.

Klīniski nenožīmīgu hemoglobīna līmeņa samazināšanos novēroja 1,7% ar irbesartānu ārstētu hipertensijas pacientu ar progresējošu diabētisku nieru slimību.

Pediatriskā populācija

Randomizētā pētījumā ar 318 hipertensīviem bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 16 gadiem trīs nedēļu dubultklājā fāzē novērotas šādas nelabvēlīgās blakusparādības: galvassāpes (7,9%), hipotensija (2,2%), reibonis (1,9%), klepus (0,9%). Šī pētījuma 26 nedēļu atklātajā periodā biežāk

novērotās laboratorisko rezultātu novirzes bija kreatinīna paaugstināšanās (6,5%) un CK vērtību paaugstināšanās 2% bērnu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze pieaugušajiem, lietojot līdz 900 mg preparāta dienā 8 nedēļas, neliecina par toksicitāti. Iespējamās pārdozēšanas izpausmes varētu būt hipotensija un tahikardija; pārdozēšanas gadījumā var attīstīties arī bradikardija. Nav specifiskas informācijas par Aprovel pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotensīna-II antagonisti, monopreparāti.

ATĶ kods: C09C A04.

Darbības mehānisms: irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT₁ tipa) antagonists. Preparāts bloķē visas angiotensīna-II darbības caur AT₁ receptoriem neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT₁) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā. Irbesartāns neinhibē AKE (kinināzi-II)-enzīmu, kas sintezē angiotensīnu-II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem. Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Klīniskā efektivitāte

Hipertensija

Irbesartāns pazemina asinsspiedienu, minimāli mainot sirdsdarbības ātrumu. Lietojot preparātu reizi dienā, asinsspiediena pazemināšanās ir atkarīga no devas, sasniedzot plato, kad deva pārsniedz 300 mg. 150-300 mg deva reizi dienā pazemina dozēšanas intervāla beigu asinsspiedienu guļus vai sēdus stāvoklī (24 h pēc devas ieņemšanas) vidēji par 8-13/5-8 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens) vairāk nekā placebo.

Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās tiek sasniegta 3-6 h laikā pēc preparāta lietošanas, un asinsspiediena pazeminošā iedarbība saglabājas vismaz 24 h. Pēc 24 h asinsspiediena pazemināšanās bija 60-70% no atbilstošās maksimālās diastoliskās un sistoliskās atbildreakcijas, lietojot ieteiktās devas. Lietojot 150 mg reizi dienā, dozēšanas intervāla beigu un vidējā 24 h atbildreakcija bija līdzīga kā tādu pašu kopējo devu lietojot divreiz dienā.

Aprovel asinsspiedienu pazeminošā darbība sāk izpausties pēc 1-2 nedēļām, maksimālā iedarbība attīstās 4-6 nedēļas pēc terapijas sākšanas. Antihipertensīvā iedarbība ilgstošas terapijas laikā saglabājas. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski atjaunojas sākotnējā līmenī. Rikošeta hipertensija nav novērota.

Irbesartāns un tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi savstarpēji pastiprina asinsspiediena pazeminošo iedarbību. Pacienti, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt tikai ar irbesartānu, mazas hidrohlortiazīda devas (12,5 mg) pievienošana irbesartānam reizi dienā papildus pazemina dozēšanas intervāla beigu asinsspiediena kopumā par 7-10/3-6 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens), salīdzinot ar placebo.

Aprovel efektivitāti neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošas zāles, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildreakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohlortiazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildreakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā baltās rases pārstāvjiem.

Nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz urīnskābes koncentrāciju serumā vai urīnskābes izdalīšanos ar urīnu.

Pediatriskā populācija

Asinsspiediena samazināšanās ar irbesartāna titrētām mērķa devām 0,5 mg/kg (zemas), 1,5 mg/kg (vidējas) un 4,5 mg/kg (augstas) tika pētīta 318 hipertensīviem vai ar pastāvošu risku (diabēts, hipertensija ģimenes anamnēzē) 6-16 gadus veciem bērniem un pusaudžiem trīs nedēļu periodā. Trešās nedēļas beigās galvenā efektivitātes kritērija- sistoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (SASS) vidējā samazināšanās, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija 11,7 mmHg (zemākai devai), 9,3 mmHg (vidējai devai) un 13,2 mmHg (lielākai devai). Starp šīm devām nekonstatēja ticamu atšķirību. Koriģēta dozēšanas intervāla beigu diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (DASS) vidējā samazināšanās bija sekojoša: 3,8 mmHg (zemākai devai), 3,2 mmHg (vidējai devai) un 5,6 mmHg (lielākai devai). Turpmāko divu nedēļu periodā, kad pacienti tika atkārtoti nejaušināti saņemt placebo vai aktīvo vielu, tiem, kas saņēma placebo, SASS un DASS paaugstināšanās bija attiecīgi par 2,4 un 2,0 mmHg, salīdzinot ar pārmaiņām atbilstīgi +0,1 un -0,3 mmHg visām irbesartāna devām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipertensija un 2. tipa cukura diabēts ar nieru slimību

"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" pierāda, ka irbesartāns palēnina nefropātijas progresēšanu pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteinūriju. IDNT bija dubultakls, kontrolēts saslimstības un mirstības pētījums, kas salīdzināja Aprovel, amlodipīnu un placebo. 1715 hipertensijas slimniekiem ar 2. tipa cukura diabētu, proteinūriju ≥ 900 mg dienā un kreatinīna līmeni serumā 1,0-3,0 mg/dl pārbaudīja Aprovel ilgstošu ietekmi (vidēji 2,6 gadus) uz nieru slimības progresēšanu un jebkura cēloņa izraisītu mirstību. Pacienti Aprovel devu palielināja no 75 mg līdz 300 mg balstdevai, amlodipīna devu no 2,5 mg līdz 10 mg vai placebo devu, ņemot vērā panesamību. Pacienti visās ārstēšanas grupās parasti saņēma 2-4 antihipertensīvos līdzekļus (piemēram, diurētisku līdzekli, beta blokatoru, alfa blokatoru), lai sasniegtu iepriekš noteiktu mērķa asinsspiedienam $\leq 135/85$ mmHg vai samazinātu sistolisko asinsspiedienam par 10 mmHg, ja sākotnēji tas bija > 160 mmHg. 60% pacientu placebo grupā sasniedza šo mērķa asinsspiedienam, bet irbesartāna un amlodipīna grupās šis rādītājs bija attiecīgi 76% un 78%. Irbesartāns ievērojami mazina primārā kombinētā rezultāta (kreatinīna līmeņa divkārtšanos serumā, beigu stadijas nieru slimība (BSNS) vai jebkura cēloņa izraisīta mirstība) relatīvo risku. Aptuveni 33% pacientu irbesartāna grupā sasniedza primāro salikto nieru rezultātu, salīdzinot ar 39% un 41% placebo un amlodipīna grupās [relatīvā riska samazināšanās par 20% pret placebo ($p = 0,024$) un relatīvā riska samazināšanās par 23%, salīdzinot ar amlodipīnu ($p = 0,006$)]. Analizējot primārā rezultāta atsevišķas sastāvdaļas, nekonstatēja ietekmi uz jebkura cēloņa izraisītu mirstību, bet konstatēja pozitīvu ietekmi uz BSNS mazināšanos un ievērojami retāk-kreatinīna līmeņa divkārtšanos serumā.

Vērtēja ārstēšanas efektu apakšgrupām, ņemot vērā dzimumu, rasi, vecumu, cukura diabēta ilgumu, sākotnējo asinsspiedienam, kreatinīna līmeni serumā un albumīna ekskrecijas apjomu. Sieviešu un melnādaino cilvēku apakšgrupās, kas veidoja attiecīgi 32% un 26% no kopējās pētījuma populācijas, nekonstatēja labvēlīgu ietekmi uz nierēm, kaut gan ticamības intervāls nenoliedz šādu iespējamību. Sekundārais letālu un neletālu kardiovaskulāru traucējumu rezultāts trīs kopējās populācijas grupās

neatšķirās, bet sievietēm konstatēja palielinātu neletāla miokarda infarkta (MI) sastopamību un vīriešiem-samazinātu ne-letāla MI sastopamību irbesartāna grupā, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Palielinātu ne-letāla MI un insulta sastopamību konstatēja vīriešiem irbesartāna grupā, salīdzinot ar amlodipīna grupu, bet hospitalizācija sirds mazspējas dēļ kopējā populācijā bija samazināta. Tomēr nav precīza skaidrojuma šai atradei sievietēm.

Pētījums "Irbesartāna ietekme uz mikroalbuminūriju hipertensijas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (IRMA 2)" pierāda, ka 300 mg irbesartāna pacientiem ar mikroalbuminūriju kavē progresēšanu līdz proteinūrijai. IRMA 2 bija placebo kontrolēts, dubultakls saslimstības pētījums 590 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, mikroalbuminūriju (30-300 mg dienā) un normālu nieru darbību (kreatinīna līmenis serumā $\leq 1,5$ mg/dl vīriešiem un $< 1,1$ mg/dl sievietēm). Pētījumā vērtēja Aprovel ilgstošu ietekmi (2 gadi) uz klīniskas proteinūrijas progresēšanu (albumīna izdalīšanās apjoms ar urīnu (AIAU) > 300 mg dienā, AIAU palielināšanās vismaz par 30%, salīdzinot ar sākotnējo līmeni). Iepriekš noteikts mērķa asinsspiediens bija $\leq 135/85$ mmHg. Lai palīdzētu sasniegt mērķa asinsspiedienu, pēc vajadzības pievienoja papildus antihipertensīvos līdzekļus (izņemot AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru antagonistus un dihidropiridīna grupas kalcija blokatorus). Līdzīgs asinsspiediens tika sasniegts visās ārstēšanas grupās, bet proteinūrijas mērķi sasniedza mazāk cilvēku irbesartāna 300 mg grupā (5,2%) nekā placebo (14,9%) vai 150 mg irbesartāna grupā (9,7%), kas lielākas devas grupā parādīja relatīvā riska mazināšanos par 70%, salīdzinot ar placebo ($p = 0,0004$). Pirmos trīs ārstēšanas mēnešos nekonstatēja vienlaikus glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ) uzlabošanos. Progresēšanas palēnināšanos līdz klīniskai proteinūrijai konstatēja jau pēc 3 mēnešiem un tā turpinājās 2 gadus. Regresiju līdz normoalbuminūrijai (< 30 mg dienā) biežāk konstatēja Aprovel 300 mg grupā (34%) nekā placebo grupā (21%).

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejausīnātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem. ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas irbesartāns uzsūcas labi: pētījumos konstatētā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 60-80%. Lietošana vienlaikus ar uzturu būtiski neietekmē irbesartāna bioloģisko pieejamību.

Izkliede

Ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 96% preparāta, neliela daļa saistās ar asins šūnām. Izkliedes tilpums ir 53-93 litri.

Biotransformācija

Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% plazmā cirkulējošās radioaktivitātes ir saistīti ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās glikuronīda konjugācijas un oksidācijas ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir neliela nozīme.

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika. Lietojot par 600 mg lielāku devu (divreiz lielāka deva nekā maksimālā ieteicamā deva), konstatēja mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; šīs atrades mehānisms nav zināms. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1,5-2 h pēc preparāta perorālas lietošanas. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 h. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā konstatēta ierobežota irbesartāna uzkrāšanās plazmā (< 20%). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperioda un uzkrāšanās atšķirību nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un $C_{\max}$ bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem (≥ 65 gadi) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais pusperiods būtiski nemainījās. Gados veciem cilvēkiem deva nav jāpielāgo.

Eliminācija

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai i.v. ^{14}C irbesartāna ievadīšanas aptuveni 20% radioaktivitātes konstatēti urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā.

Pediatriskā populācija

Irbesartāna farmakokinētika tika pētīta 23 bērniem ar arteriālo hipertensiju pēc vienreizējas un atkārtotām irbesartāna devām (2 mg/kg) līdz maksimālai dienas devai 150 mg četras nedēļas. No šiem 23 bērniem 21 tika izvērtēts salīdzinot ar pieaugušo farmakokinētiku (divpadsmit bija vecāki par 12 gadiem, deviņi bērni bija 6-12 g.v.) Rezultāti parādīja, ka $C_{\max}$, AUC un klīrenss bija līdzīgi pieaugušo raksturlielumiem, ko tiem novēro pēc 150 mg irbesartāna devas. Irbesartāna ierobežota uzkrāšanās (18%) plazmā tika novērota pēc atkārtotām devām vienreiz dienā.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās.

Pacientiem ar smagu aknu mazspēju pētījumi nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Neklīniskajos drošuma pētījumos lielas irbesartāna devas (≥ 250 mg/kg dienā žurkām un ≥ 100 mg/kg dienā makaka sugas pētiķiem) mazināja sarkano asins šūnu raksturlielumus (eritrocītus, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas (≥ 500 mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un makaka sugas pētiķiem izraisīja degeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna līmeni serumā), ko uzskata par sekundāru ietekmi zāļu hipotensīvās iedarbības dēļ, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām ≥ 90 mg/kg preparāta dienā un makaka sugas pētiķiem ≥ 10 mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm ietekme uz fertilitāti un reproduktīvo uzvedību netika novērota pat pie devām, kas radīja zināmu toksicitāti pieaugušajām žurkām (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tajā skaitā mirstību pie vislielākās devas. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeni, implantātu vai dzīvu augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju izdzīvošanu, attīstību vai reproduktīvo funkciju. Pētījumos ar dzīvniekiem žurku un trušu augļos konstatēja radioaktīva irbesartāna atradnes. Irbesartāns izdalās žurku mātišu pienā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blādiņas dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātītēm lietojot ievērojami toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliska celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Koloidālais hidratētais silīcija dioksīds
Preželatinizēta kukurūzas ciete
Poloksamērs 188.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kārbiņa ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kārbiņa ar 28 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kārbiņa ar 56 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kārbiņa ar 98 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kārbiņa ar 56 x 1 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/97/046/004-006

EU/1/97/046/011

EU/1/97/046/014

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1997. gada 27. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 27. augusts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aprovel 300 mg tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Tablete satur 300 mg irbesartāna (*Irbesartanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: 61,50 mg laktozes monohidrāta katrā tabletē.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2773 otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aprovel ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem esenciālās hipertensijas ārstēšanai.

Tas paredzēts lietošanai arī kā antihipertensīvās ārstēšanas shēmas sastāvdaļa, veicot nieru slimības ārstēšanu pieaugušiem pacientiem ar hipertensiju un 2. tipa cukura diabētu (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Parasti ieteicamā sākuma un balstdeva ir 150 mg reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Aprovel 150 mg lietošana reizi dienā parasti nodrošina labāku asinsspiediena kontroli 24 h nekā 75 mg deva. Tomēr var apsvērt iespēju uzsākt terapiju ar 75 mg, īpaši pacientiem, kam veic hemodialīzi un par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem.

Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt ar 150 mg reizi dienā, Aprovel devu var palielināt līdz 300 mg vai pievienot citu antihipertensīvo līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Pierādīts, ka Aprovel iedarbību īpaši pastiprina diurētiskā līdzekļa, piemēram, hidrohlortiazīda pievienošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju ārstēšana jāsāk ar 150 mg irbesartāna reizi dienā un pakāpeniski deva jāpalielina līdz 300 mg reizi dienā, kas ir vēlāmā balstdeva nieru slimības ārstēšanai.

Aprovel labvēlīgā ietekme uz nierēm 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju pierādīta pētījumos, kuros irbesartānu lietoja papildus citiem antihipertensīviem līdzekļiem, lai sasniegtu mērķa asinsspiedienu (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašās grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem, kam veic hemodialīzi, jāapsver mazākas sākumdevas (75 mg) lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Nav klīniskas pieredzes par preparāta lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Gados veci pacienti

Kaut gan par 75 gadiem vecākiem pacientiem jāapsver sākumterapija ar 75 mg, gados veciem cilvēkiem deva parasti nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Aprovel drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Aprovel vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošām zālēm kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <60 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Intravaskulārā šķidruma tilpuma samazināšanās: pacientiem, kam ir intravaskulārā šķidruma tilpuma un/vai nātrija samazināšanās spēcīgas ārstēšanas dēļ ar diurētiskiem līdzekļiem, ierobežojot sāls lietošanu, caurejas vai vemšanas dēļ, var attīstīties simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas lietošanas. Šie traucējumi jānovērš pirms Aprovel lietošanas.

Renovaskulāra hipertensija: ārstējot pacientus, kam ir abpusēja nieru artēriju stenoze vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenoze, ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Kaut gan šāda iedarbība nav konstatēta, lietojot Aprovel, angiotensīna-II receptoru antagonisti var to izraisīt.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija: lietojot Aprovel pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par Aprovel lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere.

Hipertensijas slimnieki ar 2. tipa cukura diabētu un nieru slimību: veicot analīzi pētījumā ar pacientiem, kam bija progresējusi nieru slimība, irbesartāna ietekme uz nieru un kardiovaskulāriem traucējumiem nebija vienāda visās apakšgrupās. Labvēlīgā iedarbība bija vājāk izteikta sievietēm un ne-baltās rases pārstāvjiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde: ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Hiperkaliēmija: tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējošas zāles, ārstēšanas laikā ar Aprovel var attīstīties hiperkaliēmija, īpaši pavājinātas nieru darbības, diagnosticētas proteinūrijas gadījumā diabētiskas nieru slimības dēļ un/vai sirds mazspējas gadījumā. Riska grupas pacientiem ieteicams stingri kontrolēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hipoglikēmija: Aprovel var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar diabētu. Ja pacienti tiek ārstēti ar insulīnu vai pretdiabēta līdzekļiem, jāapsver adekvāta glikozes līmeņa asinīs kontrole; atbilstošu indikāciju gadījumā var būt nepieciešama insulīna vai pretdiabēta līdzekļu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zarnu angioedēma: Ir ziņots par zarnu angioedēmu pacientiem, kurus ārstēja ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem, tostarp Aprovel (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem bija sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja. Simptomi izzuda pēc angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas pārtraukšanas. Ja tiek diagnosticēta zarnu angioedēma, jāpārtrauc Aprovel lietošana un jāsāk atbilstoša novērošana, līdz simptomi pilnīgi izzuduši.

Litijs: nav ieteicams lietot litija un Aprovel kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildreakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ Aprovel lietošana nav ieteicama.

Vispārēji norādījumi: pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība galvenokārt ir atkarīga no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu, var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku sirds slimību vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Kā novērots, lietojot angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, irbesartāns un citi angiotensīna antagonisti melnādainiem cilvēkiem pazemina asinsspiedienu mazāk efektīvi nekā ne-melnādainiem cilvēkiem, iespējams, tādēļ, ka starp melnādainiem hipertensijas slimniekiem ir vairāk pacientu ar zemu renīna līmeni (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārāztītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija: irbesartāns tika pētīts pediatrikālā populācijā no 6 līdz 16 gadu vecumā, bet pašreizējie dati nav pietiekoši, lai pamatotu lietošanu bērniem, kamēr tiks iegūti turpmākie dati (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Aprovel 300 mg tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Aprovel 300 mg tabletes satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Diurētiskie līdzekļi un citi antihipertensīvie līdzekļi: citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt irbesartāna hipotensīvo darbību, tomēr Aprovel ir droši lietots kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, piemēram, beta blokatoriem, ilgstošas darbības kalcija kanālu blokatoriem un tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt šķidruma deficītu un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar Aprovel (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aliskirēnu saturošas zāles vai AKE inhibitori: klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kālija papildterapija un kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi: ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, lietošana vienlaicīgi ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija papildterapiju, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīnu), var palielināt kālija līmeni serumā un tādēļ nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Litijs: lietojot vienlaicīgi litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti, tomēr šo kombināciju lietot nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna II antagonistus lieto vienlaicīgi ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COG-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), antihipertensīvā iedarbība var pavājināties.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, vienlaicīgi lietojot angiotensīna II antagonistus un NSPL, paaugstinās nieru funkcijas traucējumu risks, ieskaitot varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija paaugstināšanos serumā, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru funkciju. Šo kombināciju jālieto piesardzīgi, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem. Jābūt adekvātai hidratācijai, un jādomā par nepieciešamību monitorēt nieru funkciju pēc vienlaikus terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk.

Repaglinīds: irbesartāns var inhibēt OATP1B1. Klīniskā pētījumā novēroja, ka irbesartāns, lietots 1 stundu pirms repaglinīda (OATP1B1 substrāta), palielināja repaglinīda C_{max} un AUC attiecīgi 1,8 reizes un 1,3 reizes. Citā pētījumā, abas zāles lietojot vienlaicīgi, nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība netika novērota. Līdz ar to var būt nepieciešams pielāgot pretdiabēta terapijas, piemēram, repaglinīda, devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību: klīniskos pētījumos irbesartāna farmakokinētiku neietekmēja hidrohlortiazīds. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgas farmakokinētikas vai farmakodinamikas mijiedarbību ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktori, piemēram

rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās ja vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Tā kā informācija par Aprovel lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Aprovel lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispāratzītu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Nav zināms, vai Aprovel vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati žurkām liecina par Aprovel/metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Fertilitāte

Irbesartānam nebija ietekmes uz ārstēto žurku un to pēcnācēju fertilitāti pie devām, kas izraisīja pirmās toksicitātes pazīmes pieaugušajām žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ņemot vērā tā farmakodinamiskās īpašības, maz ticams, ka irbesartāns varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot iekārtas, jāņem vērā, ka ārstēšanas laikā var attīstīties reibonis vai nogurums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ar placebo kontrolētos pētījumos hipertensijas slimniekiem kopējā blakusparādību sastopamība starp irbesartāna (56,2%) un placebo grupām (56,5%) neatšķīrās. Zāļu lietošanas pārtraukšanu klīnisku vai laboratorisku nevēlamo blakusparādību dēļ ar irbesartānu ārstētiem pacientiem (3,3%) konstatēja retāk

nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (4,5%). Nevēlamo blakusparādību sastopamība nebija atkarīga no devas (lietojot ieteiktās devas), dzimuma, vecuma, rases vai ārstēšanas ilguma.

0,5% cukura diabēta pacientu ar mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību (t.i., retāk), bet biežāk nekā lietojot placebo, novēroja ortostatisku reiboni un ortostatisku hipotensiju.

Zemāk sekojošā tabula atspoguļo nevēlamās blakusparādības, kuras novēroja ar placebo kontrolētos pētījumos, kuros 1965 pacienti saņēma irbesartānu. Termini, kas apzīmēti ar zvaigznīti (*), attiecas uz blakusparādībām, kuras novēroja papildus cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteinūriju > 2% gadījumos un biežāk nekā lietojot placebo.

Tālāk minēto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pēcreģistrācijas novērojumos ziņots par papildus sekojošām zāļu blakusparādībām; par tām ziņots spontāni.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: anēmija, trombocitopēnija

Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, angioedēma, izsitumi, nātrene, anafilaktiska reakcija, anafilaktiskais šoks

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Nav zināmi: hiperkaliēmija, hipoglikēmija

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis, ortostatisks reibonis*

Nav zināmi: vertigo, galvassāpes

Ausu un labirinta bojājumi

Nav zināmi: troksnis ausīs

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: tahikardija

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: ortostatiska hipotensija*

Retāk: pietvīkums

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: klepus

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša/vemšana
Retāk: caureja, dispepsija/grēmas
Reti: zarnu angioedēma
Nav zināmi: garšas izmaiņas

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk: dzelte
Nav zināmi: hepatīts, aknu darbības traucējumi

Ādas un zemādas audu bojājumi

Nav zināmi: leukocitoklastisks vaskulīts

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: sāpes skeleta muskulatūrā*
Nav zināmi: artralģija, mialģija (dažkārt saistībā ar plazmas kreatinīna kināzes līmeņa paaugstināšanos), muskuļu krampji

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Nav zināmi: pavājināta nieru darbība, tostarp nieru mazspēja riska grupas pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk: dzimumfunkcijas traucējumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: nogurums
Retāk: sāpes krūtīs

Izmeklējumi

Ļoti bieži: Hiperkaliēmija* radās biežāk ar irbesartānu ārstētiem cukura diabēta pacientiem nekā pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 29,4% pacientu (t.i., ļoti bieži) 300 mg irbesartāna grupā un 22% pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteīnūriju hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 46,3% pacientu (t.i., ļoti bieži) irbesartāna grupā un 26,3% pacientu placebo grupā.

Bieži: ar irbesartānu ārstētiem cilvēkiem bieži novērota nozīmīga kreatīnkināzes līmeņa palielināšanās plazmā (1,7%). Nevienā no šiem gadījumiem skeleta muskuļu klīniskas pārmaiņas nenovēroja.

Klīniski nenožīmīgu hemoglobīna līmeņa samazināšanos novēroja 1,7% ar irbesartānu ārstētu hipertensijas pacientu ar progresējošu diabētisku nieru slimību.

Pediatriskā populācija

Randomizētā pētījumā ar 318 hipertensīviem bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 16 gadiem trīs nedēļu dubultklājā fāzē novērotas šādas nelabvēlīgās blakusparādības: galvassāpes (7,9%), hipotensija (2,2%), reibonis (1,9%), klepus (0,9%). Šī pētījuma 26 nedēļu atklātajā periodā biežāk

novērotās laboratorisko rezultātu novirzes bija kreatinīna paaugstināšanās (6,5%) un CK vērtību paaugstināšanās 2% bērnu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze pieaugušajiem, lietojot līdz 900 mg preparāta dienā 8 nedēļas, neliecina par toksicitāti. Iespējamās pārdozēšanas izpausmes varētu būt hipotensija un tahikardija; pārdozēšanas gadījumā var attīstīties arī bradikardija. Nav specifiskas informācijas par Aprovel pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotensīna-II antagonisti, monopreparāti.
ATĶ kods: C09C A04.

Darbības mehānisms: irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT₁ tipa) antagonists. Preparāts bloķē visas angiotensīna-II darbības caur AT₁ receptoriem neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT₁) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā. Irbesartāns neinhibē AKE (kinināzi-II)-enzīmu, kas sintezē angiotensīnu-II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem. Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Klīniskā efektivitāte

Hipertensija

Irbesartāns pazemina asinsspiedienu, minimāli mainot sirdsdarbības ātrumu. Lietojot preparātu reizi dienā, asinsspiediena pazemināšanās ir atkarīga no devas, sasniedzot plato, kad deva pārsniedz 300 mg. 150-300 mg deva reizi dienā pazemina dozēšanas intervāla beigu asinsspiedienu guļus vai sēdus stāvoklī (24 h pēc devas ieņemšanas) vidēji par 8-13/5-8 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens) vairāk nekā placebo.

Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās tiek sasniegta 3-6 h laikā pēc preparāta lietošanas, un asinsspiediena pazeminošā iedarbība saglabājas vismaz 24 h. Pēc 24 h asinsspiediena pazemināšanās bija 60-70% no atbilstošās maksimālās diastoliskās un sistoliskās atbildreakcijas, lietojot ieteiktās devas. Lietojot 150 mg reizi dienā, dozēšanas intervāla beigu un vidējā 24 h atbildreakcija bija līdzīga kā tādu pašu kopējo devu lietojot divreiz dienā.

Aprovel asinsspiedienu pazeminošā darbība sāk izpausties pēc 1-2 nedēļām, maksimālā iedarbība attīstās 4-6 nedēļas pēc terapijas sākšanas. Antihipertensīvā iedarbība ilgstošas terapijas laikā saglabājas. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski atjaunojas sākotnējā līmenī. Rikošeta hipertensija nav novērota.

Irbesartāns un tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi savstarpēji pastiprina asinsspiediena pazeminošo iedarbību. Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt tikai ar irbesartānu, mazas hidrohlortiazīda devas (12,5 mg) pievienošana irbesartānam reizi dienā papildus pazemina dozēšanas intervāla beigu asinsspiedienkopumā par 7-10/3-6 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens), salīdzinot ar placebo.

Aprovel efektivitāti neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošas zāles, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildreakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohlortiazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildreakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā baltās rases pārstāvjiem.

Nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz urīnskābes koncentrāciju serumā vai urīnskābes izdalīšanos ar urīnu.

Pediatriskā populācija

Asinsspiediena samazināšanās ar irbesartāna titrētām mērķa devām 0,5 mg/kg (zemas), 1,5 mg/kg (vidējas) un 4,5 mg/kg (augstas) tika pētīta 318 hipertensīviem vai ar pastāvošu risku (diabēts, hipertensija ģimenes anamnēzē) 6-16 gadus veciem bērniem un pusaudžiem trīs nedēļu periodā. Trešās nedēļas beigās galvenā efektivitātes kritērija sistoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (SASS) vidējā samazināšanās, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija 11,7 mmHg (zemākai devai), 9,3 mmHg (vidējai devai) un 13,2 mmHg (lielākai devai). Starp šīm devām nekonstatēja ticamu atšķirību. Koriģēta dozēšanas intervāla beigu diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (DASS) vidējā samazināšanās bija sekojoša: 3,8 mmHg (zemākai devai), 3,2 mmHg (vidējai devai) un 5,6 mmHg (lielākai devai). Turpmāko divu nedēļu periodā, kad pacienti tika atkārtoti nejaušināti saņemt placebo vai aktīvo vielu, tiem, kas saņēma placebo, SASS un DASS paaugstināšanās bija attiecīgi par 2,4 un 2,0 mmHg, salīdzinot ar pārmaiņām atbilstīgi +0,1 un -0,3 mmHg visām irbesartāna devām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipertensija un 2. tipa cukura diabēts ar nieru slimību

"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" pierāda, ka irbesartāns palēnina nefropātijas progresēšanu pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteinūriju. IDNT bija dubultakls, kontrolēts saslimstības un mirstības pētījums, kas salīdzināja Aprovel, amlodipīnu un placebo. 1715 hipertensijas slimniekiem ar 2. tipa cukura diabētu, proteinūriju ≥ 900 mg dienā un kreatinīna līmeni serumā 1,0-3,0 mg/dl pārbaudīja Aprovel ilgstošu ietekmi (vidēji 2,6 gadus) uz nieru slimības progresēšanu un jebkura cēloņa izraisītu mirstību. Pacientiem Aprovel devu palielināja no 75 mg līdz 300 mg balstdevai, amlodipīna devu no 2,5 mg līdz 10 mg vai placebo devu, ņemot vērā panesamību. Pacienti visās ārstēšanas grupās parasti saņēma 2-4 antihipertensīvos līdzekļus (piemēram, diurētisku līdzekli, beta blokatoru, alfa blokatoru), lai sasniegtu iepriekš noteiktu mērķa asinsspiedienkopu $\leq 135/85$ mmHg vai samazinātu sistolisko asinsspiedienkopu par 10 mmHg, ja sākotnēji tas bija > 160 mmHg. 60% pacientu placebo grupā sasniedza šo mērķa asinsspiedienkopu, bet irbesartāna un amlodipīna grupās šis rādītājs bija attiecīgi 76% un 78%. Irbesartāns ievērojami mazina primārā kombinētā rezultāta (kreatinīna līmeņa divkārtšošanos serumā, beigu stadijas nieru slimība (BSNS) vai jebkura cēloņa izraisīta mirstība) relatīvo risku. Aptuveni 33% pacientu irbesartāna grupā sasniedza primāro salikto nieru rezultātu, salīdzinot ar 39% un 41% placebo un amlodipīna grupās [relatīvā riska samazināšanās par 20% pret placebo ($p = 0,024$) un relatīvā riska samazināšanās par 23%, salīdzinot ar amlodipīnu ($p = 0,006$)]. Analizējot primārā rezultāta atsevišķas sastāvdaļas, nekonstatēja ietekmi uz jebkura cēloņa izraisītu mirstību, bet konstatēja pozitīvu ietekmi uz BSNS mazināšanos un ievērojami retāk-kreatinīna līmeņa divkārtšošanos serumā.

Vērtēja ārstēšanas efektu apakšgrupām, ņemot vērā dzimumu, rasi, vecumu, cukura diabēta ilgumu, sākotnējo asinsspiedienkopu, kreatinīna līmeni serumā un albumīna ekskrecijas apjomu. Sieviešu un melnādaino cilvēku apakšgrupās, kas veidoja attiecīgi 32% un 26% no kopējās pētījuma populācijas, nekonstatēja labvēlīgu ietekmi uz nierēm, kaut gan ticamības intervāls nenoliedz šādu iespējamību. Sekundārais letālu un neletālu kardiovaskulāru traucējumu rezultāts trīs kopējās populācijas grupās

neatšķirās, bet sievietēm konstatēja palielinātu neletāla miokarda infarkta (MI) sastopamību un vīriešiem-samazinātu ne-letāla MI sastopamību irbesartāna grupā, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Palielinātu ne-letāla MI un insulta sastopamību konstatēja vīriešiem irbesartāna grupā, salīdzinot ar amlodipīna grupu, bet hospitalizācija sirds mazspējas dēļ kopējā populācijā bija samazināta. Tomēr nav precīza skaidrojuma šai atradei sievietēm.

Pētījums "Irbesartāna ietekme uz mikroalbuminūriju hipertensijas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (IRMA 2)" pierāda, ka 300 mg irbesartāna pacientiem ar mikroalbuminūriju kavē progresēšanu līdz proteinūrijai. IRMA 2 bija placebo kontrolēts, dubultakls saslimstības pētījums 590 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, mikroalbuminūriju (30-300 mg dienā) un normālu nieru darbību (kreatinīna līmenis serumā $\leq 1,5$ mg/dl vīriešiem un $< 1,1$ mg/dl sievietēm). Pētījumā vērtēja Aprovel ilgstošu ietekmi (2 gadi) uz klīniskas proteinūrijas progresēšanu (albumīna izdalīšanās apjoms ar urīnu (AIAU) > 300 mg dienā, AIAU palielināšanās vismaz par 30%, salīdzinot ar sākotnējo līmeni). Iepriekš noteikts mērķa asinsspiediens bija $\leq 135/85$ mmHg. Lai palīdzētu sasniegt mērķa asinsspiedienu, pēc vajadzības pievienoja papildus antihipertensīvos līdzekļus (izņemot AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru antagonistus un dihidropiridīna grupas kalcija blokatorus). Līdzīgs asinsspiediens tika sasniegts visās ārstēšanas grupās, bet proteinūrijas mērķi sasniedza mazāk cilvēku irbesartāna 300 mg grupā (5,2%) nekā placebo (14,9%) vai 150 mg irbesartāna grupā (9,7%), kas lielākas devas grupā parādīja relatīvā riska mazināšanos par 70%, salīdzinot ar placebo ($p = 0,0004$). Pirmos trīs ārstēšanas mēnešos nekonstatēja vienlaikus glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ) uzlabošanos. Progresēšanas palēnināšanos līdz klīniskai proteinūrijai konstatēja jau pēc 3 mēnešiem un tā turpinājās 2 gadus. Regresiju līdz normoalbuminūrijai (< 30 mg dienā) biežāk konstatēja Aprovel 300 mg grupā (34%) nekā placebo grupā (21%).

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejausīnātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem. ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas irbesartāns uzsūcas labi: pētījumos konstatētā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 60-80%. Lietošana vienlaikus ar uzturu būtiski neietekmē irbesartāna bioloģisko pieejamību.

Izkliede

Ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 96% preparāta, neliela daļa saistās ar asins šūnām. Izkliedes tilpums ir 53-93 litri.

Biotransformācija

Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% plazmā cirkulējošās radioaktivitātes ir saistīti ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās glikuronīda konjugācijas un oksidācijas ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir neliela nozīme.

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika. Lietojot par 600 mg lielāku devu (divreiz lielāka deva nekā maksimālā ieteicamā deva), konstatēja mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; šīs atrades mehānisms nav zināms. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1,5-2 h pēc preparāta perorālas lietošanas. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 h. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā konstatēta ierobežota irbesartāna uzkrāšanās plazmā (< 20%). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperioda un uzkrāšanās atšķirību nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un $C_{\max}$ bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem (≥ 65 gadi) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais pusperiods būtiski nemainījās. Gados veciem cilvēkiem deva nav jāpielāgo.

Eliminācija

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai i.v. ^{14}C irbesartāna ievadīšanas aptuveni 20% radioaktivitātes konstatēti urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā.

Pediatriskā populācija

Irbesartāna farmakokinētika tika pētīta 23 bērniem ar arteriālo hipertensiju pēc vienreizējas un atkārtotām irbesartāna devām (2 mg/kg) līdz maksimālai dienas devai 150 mg četras nedēļas. No šiem 23 bērniem 21 tika izvērtēts salīdzinot ar pieaugušo farmakokinētiku (divpadsmit bija vecāki par 12 gadiem, deviņi bērni bija 6-12 g.v.) Rezultāti parādīja, ka $C_{\max}$, AUC un klīrenss bija līdzīgi pieaugušo raksturlielumiem, ko tiem novēro pēc 150 mg irbesartāna devas. Irbesartāna ierobežota uzkrāšanās (18%) plazmā tika novērota pēc atkārtotām devām vienreiz dienā.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās.

Pacientiem ar smagu aknu mazspēju pētījumi nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Neklīniskajos drošuma pētījumos lielas irbesartāna devas (≥ 250 mg/kg dienā žurkām un ≥ 100 mg/kg dienā makaka sugas pērtiķiem) mazināja sarkano asins šūnu raksturlielumus (eritrocītus, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas (≥ 500 mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un makaka sugas pērtiķiem izraisīja degeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna līmeni serumā), ko uzskata par sekundāru ietekmi zāļu hipotensīvās iedarbības dēļ, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām ≥ 90 mg/kg preparāta dienā un makaka sugas pērtiķiem ≥ 10 mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm ietekme uz fertilitāti un reproduktīvo uzvedību netika novērota pat pie devām, kas radīja zināmu toksicitāti pieaugušajām žurkām (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tajā skaitā mirstību pie vislielākās devas. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeni, implantātu vai dzīvu augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju izdzīvošanu, attīstību vai reproduktīvo funkciju. Pētījumos ar dzīvniekiem žurku un trušu augļos konstatēja radioaktīva irbesartāna atradnes. Irbesartāns izdalās žurku mātīšu pienā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blādiņas dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātītēm lietojot ievērojami toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliska celuloze
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Koloidālais hidratētais silīcija dioksīds
Preželatinizēta kukurūzas ciete
Poloksamērs 188.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kārbiņa ar 14 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kārbiņa ar 28 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kārbiņa ar 56 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kārbiņa ar 98 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.

Kārbiņa ar 56 x 1 tabletēm PVH/PVDH/alumīnija perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/97/046/007-009

EU/1/97/046/012

EU/1/97/046/015

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1997. gada 27. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 27. augusts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aprovel 75 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg irbesartāna (*Irbesartanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: 25,50 mg laktozes monohidrāta katrā apvalkotā tabletē.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2871 otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aprovel ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem esenciālās hipertensijas ārstēšanai.

Tas paredzēts lietošanai arī kā antihipertensīvās ārstēšanas shēmas sastāvdaļa, veicot nieru slimības ārstēšanu pieaugušiem pacientiem ar hipertensiju un 2. tipa cukura diabētu (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Parasti ieteicamā sākuma un balstdeva ir 150 mg reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Aprovel 150 mg lietošana reizi dienā parasti nodrošina labāku asinsspiediena kontroli 24 h nekā 75 mg deva. Tomēr var apsvērt iespēju uzsākt terapiju ar 75 mg, īpaši pacientiem, kam veic hemodialīzi un par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem.

Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt ar 150 mg reizi dienā, Aprovel devu var palielināt līdz 300 mg vai pievienot citu antihipertensīvo līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Pierādīts, ka Aprovel iedarbību īpaši pastiprina diurētiskā līdzekļa, piemēram, hidrohlortiazīda pievienošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju ārstēšana jāsāk ar 150 mg irbesartāna vienreiz dienā un pakāpeniski deva jāpalielina līdz 300 mg vienreiz dienā, kas ir vēlāmā balstdeva nieru slimības ārstēšanai.

Aprovel labvēlīgā ietekme uz nierēm 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju pierādīta pētījumos, kuros irbesartānu lietoja papildus citiem antihipertensīviem līdzekļiem, lai sasniegtu mērķa asinsspiedienu (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašās grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem, kam veic hemodialīzi, jāapsver mazākas sākumdevas (75 mg) lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Nav klīniskas pieredzes par preparāta lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Gados veci pacienti

Kaut gan par 75 gadiem vecākiem pacientiem jāapsver sākumterapija ar 75 mg, gados veciem cilvēkiem deva parasti nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Aprovel drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Aprovel vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošām zālēm kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <60 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Intravaskulārā šķidruma tilpuma samazināšanās: pacientiem, kam ir intravaskulārā šķidruma tilpuma un/vai nātrija samazināšanās spēcīgas ārstēšanas dēļ ar diurētiskiem līdzekļiem, ierobežojot sāls lietošanu, caurejas vai vemšanas dēļ, var attīstīties simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas lietošanas. Šie traucējumi jānovērš pirms Aprovel lietošanas.

Renovaskulāra hipertensija: ārstējot pacientus, kam ir abpusēja nieru artēriju stenoze vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenoze, ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Kaut gan šāda iedarbība nav konstatēta, lietojot Aprovel, angiotensīna-II receptoru antagonisti var to izraisīt.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija: lietojot Aprovel pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par Aprovel lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere.

Hipertensijas slimnieki ar 2. tipa cukura diabētu un nieru slimību: veicot analīzi pētījumā ar pacientiem, kam bija progresējusi nieru slimība, irbesartāna ietekme uz nieru un kardiovaskulāriem traucējumiem nebija vienāda visās apakšgrupās. Labvēlīgā iedarbība bija vājāk izteikta sievietēm un ne-baltās rases pārstāvjiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde: ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Hiperkaliēmija: tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējošas zāles, ārstēšanas laikā ar Aprovel var attīstīties hiperkaliēmija, īpaši pavājinātas nieru darbības, diagnosticētas proteinūrijas gadījumā diabētiskas nieru slimības dēļ un/vai sirds mazspējas gadījumā. Riska grupas pacientiem ieteicams stingri kontrolēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hipoglikēmija: Aprovel var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar diabētu. Ja pacienti tiek ārstēti ar insulīnu vai pretdiabēta līdzekļiem, jāapsver adekvāta glikozes līmeņa asinīs kontrole; atbilstošu indikāciju gadījumā var būt nepieciešama insulīna vai pretdiabēta līdzekļu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zarnu angioedēma: Ir ziņots par zarnu angioedēmu pacientiem, kurus ārstēja ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem, tostarp Aprovel (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem bija sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja. Simptomi izzuda pēc angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas pārtraukšanas. Ja tiek diagnosticēta zarnu angioedēma, jāpārtrauc Aprovel lietošana un jāsāk atbilstoša novērošana, līdz simptomi pilnīgi izzuduši.

Litijs: nav ieteicams lietot litija un Aprovel kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildreakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ Aprovel lietošana nav ieteicama.

Vispārēji norādījumi: pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība galvenokārt ir atkarīga no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu, var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku sirds slimību vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Kā novērots, lietojot angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, irbesartāns un citi angiotensīna antagonisti melnādainiem cilvēkiem pazemina asinsspiedienu mazāk efektīvi nekā ne-melnādainiem cilvēkiem, iespējams, tādēļ, ka starp melnādainiem hipertensijas slimniekiem ir vairāk pacientu ar zemu renīna līmeni (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārāztītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija: irbesartāns tika pētīts pediatriskā populācijā no 6 līdz 16 gadu vecumā, bet pašreizējie dati nav pietiekoši, lai pamatotu lietošanu bērniem, kamēr tiks iegūti turpmākie dati (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Aprovel 75 mg apvalkotās tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Aprovel 75 mg apvalkotās tabletes satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Diurētiskie līdzekļi un citi antihipertensīvie līdzekļi: citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt irbesartāna hipotensīvo darbību, tomēr Aprovel ir droši lietots kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, piemēram, beta blokatoriem, ilgstošas darbības kalcija kanālu blokatoriem un tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt šķidruma deficītu un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar Aprovel (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aliskirēnu saturošas zāles vai AKE inhibitori: klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kālija papildterapija un kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi: ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, lietošana vienlaicīgi ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija papildterapiju, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīnu), var paaugstināt kālija līmeni serumā un tādēļ nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Litijs: lietojot vienlaicīgi litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti, tomēr šo kombināciju lietot nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna II antagonistus lieto vienlaicīgi ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COG-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), antihipertensīvā iedarbība var pavājināties.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, vienlaicīgi lietojot angiotensīna II antagonistus un NSPL, paaugstinās nieru funkcijas traucējumu risks, ieskaitot varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija paaugstināšanos serumā, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru funkciju. Šo kombināciju jālieto piesardzīgi, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem. Jābūt adekvātai hidratācijai, un jādomā par nepieciešamību monitorēt nieru funkciju pēc vienlaikus terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk.

Repaglinīds: irbesartāns var inhibēt OATP1B1. Klīniskā pētījumā novēroja, ka irbesartāns, lietots 1 stundu pirms repaglinīda (OATP1B1 substrāta), palielināja repaglinīda C_{max} un AUC attiecīgi 1,8 reizes un 1,3 reizes. Citā pētījumā, abas zāles lietojot vienlaicīgi, nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība netika novērota. Līdz ar to var būt nepieciešams pielāgot pretdiabēta terapijas, piemēram, repaglinīda, devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību: klīniskos pētījumos irbesartāna farmakokinētiku neietekmēja hidrohlortiazīds. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgas farmakokinētikas vai farmakodinamikas mijiedarbību ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktoru, piemēram

rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās ja vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Tā kā informācija par Aprovel lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Aprovel lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispāratzītu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Nav zināms, vai Aprovel vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati žurkām liecina par Aprovel/metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Fertilitāte

Irbesartānam nebija ietekmes uz ārstēto žurku un to pēcnācēju fertilitāti pie devām, kas izraisīja pirmās toksicitātes pazīmes pieaugušajām žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ņemot vērā tā farmakodinamiskās īpašības, maz ticams, ka irbesartāns varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot iekārtas, jāņem vērā, ka ārstēšanas laikā var attīstīties reibonis vai nogurums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ar placebo kontrolētos pētījumos hipertensijas slimniekiem kopējā blakusparādību sastopamība starp irbesartāna (56,2%) un placebo grupām (56,5%) neatšķīrās. Zāļu lietošanas pārtraukšanu klīnisku vai laboratorisku nevēlamo blakusparādību dēļ ar irbesartānu ārstētiem pacientiem (3,3%) konstatēja retāk

nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (4,5%). Nevēlamo blakusparādību sastopamība nebija atkarīga no devas (lietojot ieteiktās devas), dzimuma, vecuma, rases vai ārstēšanas ilguma.

0,5% cukura diabēta pacientu ar mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību (t.i., retāk), bet biežāk nekā lietojot placebo, novēroja ortostatisku reiboni un ortostatisku hipotensiju.

Zemāk sekojošā tabula atspoguļo nevēlamās blakusparādības, kuras novēroja ar placebo kontrolētos pētījumos, kuros 1965 pacienti saņēma irbesartānu. Termini, kas apzīmēti ar zvaigznīti (*), attiecas uz blakusparādībām, kuras novēroja papildus cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteinūriju > 2% gadījumos un biežāk nekā lietojot placebo.

Tālāk minēto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pēcreģistrācijas novērojumos ziņots par papildus sekojošām zāļu blakusparādībām; par tām ziņots spontāni.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: anēmija, trombocitopēnija

Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, angioedēma, izsitumi, nātrene, anafilaktiska reakcija, anafilaktiskais šoks

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Nav zināmi: hiperkaliēmija, hipoglikēmija

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis, ortostatisks reibonis*

Nav zināmi: vertigo, galvassāpes

Ausu un labirinta bojājumi

Nav zināmi: troksnis ausīs

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: tahikardija

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: ortostatiska hipotensija*

Retāk: pietvīkums

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: klepus

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša/vemšana
Retāk: caureja, dispepsija/grēmas
Reti: zarnu angioedēma
Nav zināmi: garšas izmaiņas

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk: dzelte
Nav zināmi: hepatīts, aknu darbības traucējumi

Ādas un zemādas audu bojājumi

Nav zināmi: leukocitoklastisks vaskulīts

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: sāpes skeleta muskulatūrā*
Nav zināmi: artralģija, mialģija (dažkārt saistībā ar plazmas kreatinīna kināzes līmeņa paaugstināšanos), muskuļu krampji

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Nav zināmi: Pavājināta nieru darbība, tostarp nieru mazspēja riska grupas pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk: dzimumfunkcijas traucējumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: nogurums
Retāk: sāpes krūtīs

Izmeklējumi

Ļoti bieži: Hiperkaliēmija* radās biežāk ar irbesartānu ārstētiem cukura diabēta pacientiem nekā pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 29,4% pacientu (t.i., ļoti bieži) 300 mg irbesartāna grupā un 22% pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteīnūriju hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 46,3% pacientu (t.i., ļoti bieži) irbesartāna grupā un 26,3% pacientu placebo grupā.

Bieži: ar irbesartānu ārstētiem cilvēkiem bieži novērota nozīmīga kreatīnkināzes līmeņa palielināšanās plazmā (1,7%). Nevienā no šiem gadījumiem skeleta muskuļu klīniskas pārmaiņas nenovēroja.

Klīniski nenožīmīgu hemoglobīna līmeņa samazināšanos novēroja 1,7% ar irbesartānu ārstētu hipertensijas pacientu ar progresējošu diabētisku nieru slimību.

Pediatriskā populācija

Randomizētā pētījumā ar 318 hipertensīviem bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 16 gadiem trīs nedēļu dubultklājā fāzē novērotas šādas nelabvēlīgās blakusparādības: galvassāpes (7,9%), hipotensija (2,2%), reibonis (1,9%), klepus (0,9%). Šī pētījuma 26 nedēļu atklātajā periodā biežāk

novērotās laboratorisko rezultātu novirzes bija kreatinīna paaugstināšanās (6,5%) un CK vērtību paaugstināšanās 2% bērnu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze pieaugušajiem, lietojot līdz 900 mg preparāta dienā 8 nedēļas, neliecina par toksiskumu. Iespējamās pārdozēšanas izpausmes varētu būt hipotensija un tahikardija; pārdozēšanas gadījumā var attīstīties arī bradikardija. Nav specifiskas informācijas par Aprovel pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un pabalstošai. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotensīna-II antagonisti, monopreparāti.

ATĶ kods: C09C A04.

Darbības mehānisms: irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT₁ tipa) antagonists. Preparāts bloķē visas angiotensīna-II darbības caur AT₁ receptoriem neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT₁) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā. Irbesartāns neinhibē AKE (kinināzi-II) - enzīmu, kas sintezē angiotensīnu-II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem. Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Klīniskā efektivitāte

Hipertensija

Irbesartāns pazemina asinsspiedienu, minimāli mainot sirdsdarbības ātrumu. Lietojot preparātu reizi dienā, asinsspiediena pazemināšanās ir atkarīga no devas, sasniedzot *plato*, kad deva pārsniedz 300 mg. 150-300 mg deva reizi dienā pazemina dozēšanas intervāla beigu asinsspiedienu guļus vai sēdus stāvoklī (24 h pēc devas ieņemšanas) vidēji par 8-13/5-8 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens) vairāk nekā placebo.

Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās tiek sasniegta 3-6 h laikā pēc preparāta lietošanas, un asinsspiediena pazeminošā iedarbība saglabājas vismaz 24 h. Pēc 24 h asinsspiediena pazemināšanās bija 60-70% no atbilstošās maksimālās diastoliskās un sistoliskās atbildreakcijas, lietojot ieteiktās devas. Lietojot 150 mg reizi dienā, dozēšanas intervāla beigu un vidējā 24 h atbildreakcija bija līdzīga kā tādu pašu kopējo devu lietojot divreiz dienā.

Aprovel asinsspiedienu pazeminošā darbība sāk izpausties pēc 1-2 nedēļām, maksimālā iedarbība attīstās 4-6 nedēļas pēc terapijas sākšanas. Antihipertensīvā iedarbība ilgstošas terapijas laikā saglabājas. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski atjaunojas sākotnējā līmenī. Rikošeta hipertensija nav novērota.

Irbesartāns un tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi savstarpēji pastiprina asinsspiediena pazeminošo iedarbību. Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt tikai ar irbesartānu, mazas hidrohlortiazīda devas (12,5 mg) pievienošana irbesartānam reizi dienā papildus pazemina dozēšanas intervāla beigu asinsspiediena kopumā par 7-10/3-6 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens), salīdzinot ar placebo.

Aprovel efektivitāti neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošas zāles, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildreakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohlortiazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildreakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā baltās rases pārstāvjiem.

Nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz urīnskābes koncentrāciju serumā vai urīnskābes izdalīšanos ar urīnu.

Pediatriskā populācija

Asinsspiediena samazināšanās ar irbesartāna titrētām mērķa devām 0,5 mg/kg (zemas), 1,5 mg/kg (vidējas) un 4,5 mg/kg (augstas) tika pētīta 318 hipertensīviem vai ar pastāvošu risku (diabēts, hipertensija ģimenes anamnēzē) 6-16 gadus veciem bērniem un pusaudžiem trīs nedēļu periodā. Trešās nedēļas beigās galvenā efektivitātes kritērija vidējā sistoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (SASS) samazināšanās, salīdzinot ar sākumstāvokli, - bija 11,7 mmHg (zemākai devai), 9,3 mmHg (vidējai devai) un 13,2 mmHg (lielākai devai). Starp šīm devām nekonstatēja ticamu atšķirību. Koriģēta dozēšanas intervāla beigu diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (DASS) vidējā samazināšanās bija sekojoša: 3,8 mmHg (zemākai devai), 3,2 mmHg (vidējai devai) un 5,6 mmHg (lielākai devai). Turpmāko divu nedēļu periodā, kad pacienti tika atkārtoti nejaušināti saņemt placebo vai aktīvo vielu, tiem, kas saņēma placebo, SASS un DASS paaugstināšanās bija attiecīgi par 2,4 un 2,0 mmHg, salīdzinot ar pārmaiņām atbilstīgi +0,1 un -0,3 mmHg visām irbesartāna devām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipertensija un 2. tipa cukura diabēts ar nieru slimību

"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" pierāda, ka irbesartāns palēnina nefropātijas progresēšanu pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteīnūriju. IDNT bija dubultakls, kontrolēts saslimstības un mirstības pētījums, kas salīdzināja Aprovel, amlodipīnu un placebo. 1715 hipertensijas slimniekiem ar 2. tipa cukura diabētu, proteīnūriju ≥ 900 mg dienā un kreatinīna līmeni serumā 1,0-3,0 mg/dl pārbaudīja Aprovel ilgstošu ietekmi (vidēji 2,6 gadus) uz nieru slimības progresēšanu un jebkura cēloņa izraisītu mirstību. Pacientiem Aprovel devu palielināja no 75 mg līdz 300 mg balstdevai, amlodipīna devu - no 2,5 mg līdz 10 mg vai placebo devu, ņemot vērā panesamību. Pacienti visās ārstēšanas grupās parasti saņēma 2-4 antihipertensīvos līdzekļus (piemēram, diurētisku līdzekli, beta blokatoru, alfa blokatoru), lai sasniegtu iepriekš noteiktu mērķa asinsspiedienam $\leq 135/85$ mmHg vai samazinātu sistolisko asinsspiedienam par 10 mmHg, ja sākotnēji tas bija > 160 mmHg. 60% pacientu placebo grupā sasniedza šo mērķa asinsspiedienam, bet irbesartāna un amlodipīna grupās šis rādītājs bija attiecīgi 76% un 78%. Irbesartāns ievērojami mazināja galvenā kopējā vērtēšanas kritērija (kreatinīna līmeņa divkārtšanos serumā, beigu stadijas nieru slimība (BSNS) vai jebkura cēloņa izraisīta mirstība) relatīvo risku. Aptuveni 33% pacientu irbesartāna grupā sasniedza galvenā kopējā nieru vērtēšanas kritērija rezultātu, salīdzinot ar 39% un 41% placebo un amlodipīna grupās [relatīvā riska samazināšanās par 20% pret placebo ($p = 0,024$) un relatīvā riska samazināšanās par 23%, salīdzinot ar amlodipīnu ($p = 0,006$)]. Analizējot galvenā vērtēšanas kritērija rezultāta atsevišķas sastāvdaļas, nekonstatēja ietekmi uz jebkura cēloņa izraisītu mirstību, bet konstatēja pozitīvu ietekmi uz BSNS mazināšanos un ievērojami retāk-kreatinīna līmeņa divkārtšanos serumā.

Vērtēja ārstēšanas efektu apakšgrupām, ņemot vērā dzimumu, rasi, vecumu, cukura diabēta ilgumu, sākotnējo asinsspiedienam, kreatinīna līmeni serumā un albumīna ekskrecijas apjomu. Sieviešu un melnādaino cilvēku apakšgrupās, kas veidoja attiecīgi 32% un 26% no kopējās pētījuma populācijas, nekonstatēja labvēlīgu ietekmi uz nierēm, kaut gan ticamības intervāls nenoliedz šādu iespējamību. Sekundārais letālu un neletālu kardiovaskulāru traucējumu rezultāts trīs kopējās populācijas grupās

neatšķirās, bet sievietēm konstatēja palielinātu neletāla miokarda infarkta (MI) sastopamību un vīriešiem-samazinātu ne-letāla MI sastopamību irbesartāna grupā, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Palielinātu ne-letāla MI un insulta sastopamību konstatēja vīriešiem irbesartāna grupā, salīdzinot ar amlodipīna grupu, bet hospitalizācija sirds mazspējas dēļ kopējā populācijā bija samazināta. Tomēr nav precīza skaidrojuma šai atradei sievietēm.

Pētījums "Irbesartāna ietekme uz mikroalbuminūriju hipertensijas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (IRMA 2)" pierāda, ka 300 mg irbesartāna pacientiem ar mikroalbuminūriju kavē progresēšanu līdz proteinūrijai. IRMA 2 bija placebo kontrolēts, dubultakls saslimstības pētījums 590 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, mikroalbuminūriju (30-300 mg dienā) un normālu nieru darbību (kreatinīna līmenis serumā $\leq 1,5$ mg/dl vīriešiem un $< 1,1$ mg/dl sievietēm). Pētījumā vērtēja Aprovel ilgstošu ietekmi (2 gadi) uz klīniskas proteinūrijas progresēšanu (albumīna izdalīšanās apjoms ar urīnu (AIAU) > 300 mg dienā, AIAU palielināšanās vismaz par 30%, salīdzinot ar sākotnējo līmeni). Iepriekš noteikts mērķa asinsspiediens bija $\leq 135/85$ mmHg. Lai palīdzētu sasniegt mērķa asinsspiedienu, pēc vajadzības pievienoja papildus antihipertensīvos līdzekļus (izņemot AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru antagonistus un dihidropiridīna grupas kalcija blokatorus). Līdzīgs asinsspiediens tika sasniegts visās ārstēšanas grupās, bet proteinūrijas mērķi sasniedza mazāk cilvēku irbesartāna 300 mg grupā (5,2%) nekā placebo (14,9%) vai 150 mg irbesartāna grupā (9,7%), kas lielākas devas grupā parādīja relatīvā riska mazināšanos par 70%, salīdzinot ar placebo ($p = 0,0004$). Pirmos trīs ārstēšanas mēnešos nekonstatēja vienlaikus glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ) uzlabošanos. Progresēšanas palēnināšanos līdz klīniskai proteinūrijai konstatēja jau pēc 3 mēnešiem un tā turpinājās 2 gadus. Regresiju līdz normoalbuminūrijai (< 30 mg dienā) biežāk konstatēja Aprovel 300 mg grupā (34%) nekā placebo grupā (21%).

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejausīnātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem. ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas irbesartāns uzsūcas labi: pētījumos konstatētā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 60-80%. Lietošana vienlaikus ar uzturu būtiski neietekmē irbesartāna bioloģisko pieejamību.

Izkliede

Ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 96% preparāta, neliela daļa saistās ar asins šūnām. Izkliedes tilpums ir 53-93 litri.

Biotransformācija

Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% plazmā cirkulējošās radioaktivitātes ir saistīti ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās glikuronīda konjugācijas un oksidācijas ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir neliela nozīme.

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika. Lietojot par 600 mg lielāku devu (divreiz lielāka deva nekā maksimālā ieteicamā deva), konstatēja mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; mehānisms tam nav zināms. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1,5-2 h pēc preparāta perorālas lietošanas. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 h. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā konstatēta ierobežota irbesartāna uzkrāšanās plazmā (< 20%). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperioda un uzkrāšanās atšķirību nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un $C_{\max}$ bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem (≥ 65 gadi) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais eliminācijas pusperiods būtiski nemainījās. Gados veciem cilvēkiem deva nav jāpielāgo.

Eliminācija

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai i.v. ^{14}C irbesartāna ievadīšanas aptuveni 20% radioaktivitātes konstatēti urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā.

Pediatriskā populācija

Irbesartāna farmakokinētika tika pētīta 23 bērniem ar arteriālo hipertensiju pēc vienreizējas un atkārtotām irbesartāna devām (2 mg/kg) līdz maksimālajai dienas devai 150 mg četras nedēļas. No šiem 23 bērniem 21 tika izvērtēts salīdzinot ar pieaugušo farmakokinētiku (divpadsmit bija vecāki par 12 gadiem, deviņi bērni bija 6-12 g.v.). Rezultāti parādīja, ka $C_{\max}$, AUC un klīrenss bija līdzīgi pieaugušo raksturlielumiem, ko tiem novēro pēc 150 mg irbesartāna devas. Irbesartāna ierobežota uzkrāšanās (18%) plazmā tika novērota pēc atkārtotām devām vienreiz dienā.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās.

Pacientiem ar smagu aknu mazspēju pētījumi nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Neklīniskajos drošuma pētījumos lielas irbesartāna devas (≥ 250 mg/kg dienā žurkām un ≥ 100 mg/kg dienā *Macaccus* sugas pērtiķiem) mazināja sarkano asins šūnu raksturlielumus (eritrocītus, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas (≥ 500 mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un *Macaccus* sugas pērtiķiem izraisīja deģeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna līmeni serumā), ko uzskata par sekundāru ietekmi zāļu hipotensīvās iedarbības dēļ, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām ≥ 90 mg/kg preparāta dienā un *Macaccus* sugas pērtiķiem ≥ 10 mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm ietekme uz fertilitāti un reproduktīvo uzvedību netika novērota pat pie devām, kas radīja zināmu toksicitāti pieaugušajām žurkām (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tajā skaitā mirstību pie vislielākās devas. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeni, implantātu vai dzīvu augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju izdzīvošanu, attīstību vai reproduktīvo funkciju. Pētījumos ar dzīvniekiem žurku un trušu augļos konstatēja radioaktīva irbesartāna atradnes. Irbesartāns izdalās žurku mātišu pienā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blādiņas dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātītēm lietojot ievērojami toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliska celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Hipromeloze

Silīcija dioksīds

Magnija stearāts.

Apvalks:

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 3000

Karnaubas vasks.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kārbiņa ar 14 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 28 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 30 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 56 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 84 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 90 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 98 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 56 x 1 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1997. gada 27. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 27. augusts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aprovel 150 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg irbesartāna (*Irbesartanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: 51,00 mg laktozes monohidrāta katrā apvalkotā tabletē.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2872 otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aprovel ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem esenciālās hipertensijas ārstēšanai.

Tas paredzēts lietošanai arī kā antihipertensīvās ārstēšanas shēmas sastāvdaļa, veicot nieru slimības ārstēšanu pieaugušiem pacientiem ar hipertensiju un 2. tipa cukura diabētu (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Parasti ieteicamā sākuma un balstdeva ir 150 mg reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Aprovel 150 mg lietošana reizi dienā parasti nodrošina labāku asinsspiediena kontroli 24 h nekā 75 mg deva. Tomēr var apsvērt iespēju uzsākt terapiju ar 75 mg, īpaši pacientiem, kam veic hemodialīzi un par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem.

Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt ar 150 mg reizi dienā, Aprovel devu var palielināt līdz 300 mg vai pievienot citu antihipertensīvo līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Pierādīts, ka Aprovel iedarbību īpaši pastiprina diurētiskā līdzekļa, piemēram, hidrohlortiazīda pievienošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju ārstēšana jāsāk ar 150 mg irbesartāna vienreiz dienā un pakāpeniski deva jāpalielina līdz 300 mg vienreiz dienā, kas ir vēlāmā balstdeva nieru slimības ārstēšanai.

Aprovel labvēlīgā ietekme uz nierēm 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju pierādīta pētījumos, kuros irbesartānu lietoja papildus citiem antihipertensīviem līdzekļiem, lai sasniegtu mērķa asinsspiedienu (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašās grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacienti, kam veic hemodialīzi, jāapsver mazākas sākumdevas (75 mg) lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Nav klīniskas pieredzes par preparāta lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Gados veci pacienti

Kaut gan par 75 gadiem vecākiem pacientiem jāapsver sākumterapija ar 75 mg, gados veciem cilvēkiem deva parasti nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Aprovel drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Aprovel vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošām zālēm kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <60 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Intravaskulārā šķidruma tilpuma samazināšanās: pacientiem, kam ir intravaskulārā šķidruma tilpuma un/vai nātrija samazināšanās spēcīgas ārstēšanas dēļ ar diurētiskiem līdzekļiem, ierobežojot sāls lietošanu, caurejas vai vemšanas dēļ, var attīstīties simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas lietošanas. Šie traucējumi jānovērš pirms Aprovel lietošanas.

Renovaskulāra hipertensija: ārstējot pacientus, kam ir abpusēja nieru artēriju stenoze vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenoze, ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Kaut gan šāda iedarbība nav konstatēta, lietojot Aprovel, angiotensīna-II receptoru antagonisti var to izraisīt.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija: lietojot Aprovel pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par Aprovel lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere.

Hipertensijas slimnieki ar 2. tipa cukura diabētu un nieru slimību: veicot analīzi pētījumā ar pacientiem, kam bija progresējusi nieru slimība, irbesartāna ietekme uz nieru un kardiovaskulāriem traucējumiem nebija vienāda visās apakšgrupās. Labvēlīgā iedarbība bija vājāk izteikta sievietēm un ne-baltās rases pārstāvjiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde: ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Hiperkaliēmija: tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējošas zāles, ārstēšanas laikā ar Aprovel var attīstīties hiperkaliēmija, īpaši pavājinātas nieru darbības, diagnosticētas proteinūrijas gadījumā diabētiskas nieru slimības dēļ un/vai sirds mazspējas gadījumā. Riska grupas pacientiem ieteicams stingri kontrolēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hipoglikēmija: Aprovel var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar diabētu. Ja pacienti tiek ārstēti ar insulīnu vai pretdiabēta līdzekļiem, jāapsver adekvāta glikozes līmeņa asinīs kontrole; atbilstošu indikāciju gadījumā var būt nepieciešama insulīna vai pretdiabēta līdzekļu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zarnu angioedēma: Ir ziņots par zarnu angioedēmu pacientiem, kurus ārstēja ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem, tostarp Aprovel (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem bija sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja. Simptomi izzuda pēc angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas pārtraukšanas. Ja tiek diagnosticēta zarnu angioedēma, jāpārtrauc Aprovel lietošana un jāsāk atbilstoša novērošana, līdz simptomi pilnīgi izzuduši.

Litijs: nav ieteicams lietot litija un Aprovel kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildreakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ Aprovel lietošana nav ieteicama.

Vispārēji norādījumi: pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība galvenokārt ir atkarīga no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu, var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku sirds slimību vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Kā novērots, lietojot angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, irbesartāns un citi angiotensīna antagonisti melnādainiem cilvēkiem pazemina asinsspiedienu mazāk efektīvi nekā ne-melnādainiem cilvēkiem, iespējams, tādēļ, ka starp melnādainiem hipertensijas slimniekiem ir vairāk pacientu ar zemu renīna līmeni (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārāztītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija: irbesartāns tika pētīts pediatrikālā populācijā no 6 līdz 16 gadu vecumā, bet pašreizējie dati nav pietiekoši, lai pamatotu lietošanu bērniem, kamēr tiks iegūti turpmākie dati (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Aprovel 150 mg apvalkotās tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Aprovel 150 mg apvalkotās tabletes satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Diurētiskie līdzekļi un citi antihipertensīvie līdzekļi: citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt irbesartāna hipotensīvo darbību, tomēr Aprovel ir droši lietots kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, piemēram, beta blokatoriem, ilgstošas darbības kalcija kanālu blokatoriem un tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt šķidruma deficītu un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar Aprovel (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aliskirēnu saturošas zāles vai AKE inhibitori: klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kālija papildterapija un kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi: ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, lietošana vienlaicīgi ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija papildterapiju, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīnu), var paaugstināt kālija līmeni serumā un tādēļ nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Litijs: lietojot vienlaicīgi litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti, tomēr šo kombināciju lietot nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna II antagonistus lieto vienlaicīgi ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COG-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), antihipertensīvā iedarbība var pavājināties.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, vienlaicīgi lietojot angiotensīna II antagonistus un NSPL, paaugstinās nieru funkcijas traucējumu risks, ieskaitot varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija paaugstināšanos serumā, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru funkciju. Šo kombināciju jālieto piesardzīgi, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem. Jābūt adekvātai hidratācijai, un jādomā par nepieciešamību monitorēt nieru funkciju pēc vienlaikus terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk.

Repaglinīds: irbesartāns var inhibēt OATP1B1. Klīniskā pētījumā novēroja, ka irbesartāns, lietots 1 stundu pirms repaglinīda (OATP1B1 substrāta), palielināja repaglinīda C_{max} un AUC attiecīgi 1,8 reizes un 1,3 reizes. Citā pētījumā, abas zāles lietojot vienlaicīgi, nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība netika novērota. Līdz ar to var būt nepieciešams pielāgot pretdiabēta terapijas, piemēram, repaglinīda, devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību: klīniskos pētījumos irbesartāna farmakokinētiku neietekmēja hidrohlortiazīds. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgas farmakokinētikas vai farmakodinamikas mijiedarbību ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktori, piemēram

rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās ja vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Tā kā informācija par Aprovel lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Aprovel lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispāratzītu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Nav zināms, vai Aprovel vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati žurkām liecina par Aprovel/metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Fertilitāte

Irbesartānam nebija ietekmes uz ārstēto žurku un to pēcnācēju fertilitāti pie devām, kas izraisīja pirmās toksicitātes pazīmes pieaugušajām žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nemot vērā tā farmakodinamiskās īpašības, maz ticams, ka irbesartāns varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot iekārtas, jāņem vērā, ka ārstēšanas laikā var attīstīties reibonis vai nogurums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ar placebo kontrolētos pētījumos hipertensijas slimniekiem kopējā blakusparādību sastopamība starp irbesartāna (56,2%) un placebo grupām (56,5%) neatšķīrās. Zāļu lietošanas pārtraukšanu klīnisku vai laboratorisku nevēlamo blakusparādību dēļ ar irbesartānu ārstētiem pacientiem (3,3%) konstatēja retāk

nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (4,5%). Nevēlamo blakusparādību sastopamība nebija atkarīga no devas (lietojot ieteiktās devas), dzimuma, vecuma, rases vai ārstēšanas ilguma.

0,5% cukura diabēta pacientu ar mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību (t.i., retāk), bet biežāk nekā lietojot placebo, novēroja ortostatisku reiboni un ortostatisku hipotensiju.

Zemāk sekojošā tabula atspoguļo nevēlamās blakusparādības, kuras novēroja ar placebo kontrolētos pētījumos, kuros 1965 pacienti saņēma irbesartānu. Termini, kas apzīmēti ar zvaigznīti (*), attiecas uz blakusparādībām, kuras novēroja papildus cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteinūriju > 2% gadījumos un biežāk nekā lietojot placebo.

Tālāk minēto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pēcreģistrācijas novērojumos ziņots par papildus sekojošām zāļu blakusparādībām; par tām ziņots spontāni.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: anēmija, trombocitopēnija

Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, angioedēma, izsitumi, nātrene, anafilaktiska reakcija, anafilaktiskais šoks

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Nav zināmi: hiperkaliēmija, hipoglikēmija

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis, ortostatisks reibonis*

Nav zināmi: vertigo, galvassāpes

Ausu un labirinta bojājumi

Nav zināmi: troksnis ausīs

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: tahikardija

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: ortostatiska hipotensija*

Retāk: pietvīkums

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: klepus

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša/vemšana
Retāk: caureja, dispepsija/grēmas
Reti: zarnu angioedēma
Nav zināmi: garšas izmaiņas

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk: dzelte
Nav zināmi: hepatīts, aknu darbības traucējumi

Ādas un zemādas audu bojājumi

Nav zināmi: leukocitoklastisks vaskulīts

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: sāpes skeleta muskulatūrā*
Nav zināmi: artralģija, mialģija (dažkārt saistībā ar plazmas kreatinīna kināzes līmeņa paaugstināšanos), muskuļu krampji

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Nav zināmi: Pavājināta nieru darbība, tostarp nieru mazspēja riska grupas pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk: dzimumfunkcijas traucējumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: nogurums
Retāk: sāpes krūtīs

Izmeklējumi

Ļoti bieži: Hiperkaliēmija* radās biežāk ar irbesartānu ārstētiem cukura diabēta pacientiem nekā pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 29,4% pacientu (t.i., ļoti bieži) 300 mg irbesartāna grupā un 22% pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteīnūriju hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 46,3% pacientu (t.i., ļoti bieži) irbesartāna grupā un 26,3% pacientu placebo grupā.

Bieži: ar irbesartānu ārstētiem cilvēkiem bieži novērota nozīmīga kreatīnkināzes līmeņa palielināšanās plazmā (1,7%). Nevienā no šiem gadījumiem skeleta muskuļu klīniskas pārmaiņas nenovēroja.

Klīniski nenožīmīgu hemoglobīna līmeņa samazināšanos novēroja 1,7% ar irbesartānu ārstētu hipertensijas pacientu ar progresējošu diabētisku nieru slimību.

Pediatriskā populācija

Randomizētā pētījumā ar 318 hipertensīviem bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 16 gadiem trīs nedēļu dubultklājā fāzē novērotas šādas nelabvēlīgās blakusparādības: galvassāpes (7,9%), hipotensija (2,2%), reibonis (1,9%), klepus (0,9%). Šī pētījuma 26 nedēļu atklātajā periodā biežāk

novērotās laboratorisko rezultātu novirzes bija kreatinīna paaugstināšanās (6,5%) un CK vērtību paaugstināšanās 2% bērnu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze pieaugušajiem, lietojot līdz 900 mg preparāta dienā 8 nedēļas, neliecina par toksiskumu. Iespējamās pārdozēšanas izpausmes varētu būt hipotensija un tahikardija; pārdozēšanas gadījumā var attīstīties arī bradikardija. Nav specifiskas informācijas par Aprovel pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un pabalstošai. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotensīna-II antagonisti, monopreparāti.

ATĶ kods: C09C A04.

Darbības mehānisms: irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT₁ tipa) antagonists. Preparāts bloķē visas angiotensīna-II darbības caur AT₁ receptoriem neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT₁) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā. Irbesartāns neinhibē AKE (kinināzi-II) - enzīmu, kas sintezē angiotensīnu-II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem. Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Klīniskā efektivitāte

Hipertensija

Irbesartāns pazemina asinsspiedienu, minimāli mainot sirdsdarbības ātrumu. Lietojot preparātu reizi dienā, asinsspiediena pazemināšanās ir atkarīga no devas, sasniedzot *plato*, kad deva pārsniedz 300 mg. 150-300 mg deva reizi dienā pazemina dozēšanas intervāla beigu asinsspiedienu guļus vai sēdus stāvoklī (24 h pēc devas ieņemšanas) vidēji par 8-13/5-8 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens) vairāk nekā placebo.

Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās tiek sasniegta 3-6 h laikā pēc preparāta lietošanas, un asinsspiediena pazeminošā iedarbība saglabājas vismaz 24 h. Pēc 24 h asinsspiediena pazemināšanās bija 60-70% no atbilstošās maksimālās diastoliskās un sistoliskās atbildreakcijas, lietojot ieteiktās devas. Lietojot 150 mg reizi dienā, dozēšanas intervāla beigu un vidējā 24 h atbildreakcija bija līdzīga kā tādu pašu kopējo devu lietojot divreiz dienā.

Aprovel asinsspiedienu pazeminošā darbība sāk izpausties pēc 1-2 nedēļām, maksimālā iedarbība attīstās 4-6 nedēļas pēc terapijas sākšanas. Antihipertensīvā iedarbība ilgstošas terapijas laikā saglabājas. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski atjaunojas sākotnējā līmenī. Rikošeta hipertensija nav novērota.

Irbesartāns un tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi savstarpēji pastiprina asinsspiediena pazeminošo iedarbību. Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt tikai ar irbesartānu, mazas hidrohlortiazīda devas (12,5 mg) pievienošana irbesartānam reizi dienā papildus pazemina dozēšanas intervāla beigu asinsspiediena kopumā par 7-10/3-6 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens), salīdzinot ar placebo.

Aprovel efektivitāti neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošas zāles, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildreakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohlortiazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildreakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā baltās rases pārstāvjiem.

Nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz urīnskābes koncentrāciju serumā vai urīnskābes izdalīšanos ar urīnu.

Pediatriskā populācija

Asinsspiediena samazināšanās ar irbesartāna titrētām mērķa devām 0,5 mg/kg (zemas), 1,5 mg/kg (vidējas) un 4,5 mg/kg (augstas) tika pētīta 318 hipertensīviem vai ar pastāvošu risku (diabēts, hipertensija ģimenes anamnēzē) 6-16 gadus veciem bērniem un pusaudžiem trīs nedēļu periodā. Trešās nedēļas beigās galvenā efektivitātes kritērija sistoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (SASS) vidējā samazināšanās, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija 11,7 mmHg (zemākai devai), 9,3 mmHg (vidējai devai) un 13,2 mmHg (lielākai devai). Starp šīm devām nekonstatēja ticamu atšķirību. Koriģēta dozēšanas intervāla beigu diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (DASS) vidējā samazināšanās bija sekojoša: 3,8 mmHg (zemākai devai), 3,2 mmHg (vidējai devai) un 5,6 mmHg (lielākai devai). Turpmāko divu nedēļu periodā, kad pacienti tika atkārtoti nejaušināti saņemt placebo vai aktīvo vielu, tiem, kas saņēma placebo, SASS un DASS paaugstināšanās bija attiecīgi par 2,4 un 2,0 mmHg, salīdzinot ar pārmaiņām atbilstīgi +0,1 un -0,3 mmHg visām irbesartāna devām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipertensija un 2. tipa cukura diabēts ar nieru slimību

"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" pierāda, ka irbesartāns palēnina nefropātijas progresēšanu pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteinūriju. IDNT bija dubultakls, kontrolēts saslimstības un mirstības pētījums, kas salīdzināja Aprovel, amlodipīnu un placebo. 1715 hipertensijas slimniekiem ar 2. tipa cukura diabētu, proteinūriju ≥ 900 mg dienā un kreatinīna līmeni serumā 1,0-3,0 mg/dl pārbaudīja Aprovel ilgstošu ietekmi (vidēji 2,6 gadus) uz nieru slimības progresēšanu un jebkura cēloņa izraisītu mirstību. Pacientiem Aprovel devu palielināja no 75 mg līdz 300 mg balstdevai, amlodipīna devu no 2,5 mg līdz 10 mg vai placebo devu, ņemot vērā panesamību. Pacienti visās ārstēšanas grupās parasti saņēma 2-4 antihipertensīvos līdzekļus (piemēram, diurētisku līdzekli, beta blokatoru, alfa blokatoru), lai sasniegtu iepriekš noteiktu mērķa asinsspiedienam $\leq 135/85$ mmHg vai samazinātu sistolisko asinsspiedienam par 10 mmHg, ja sākotnēji tas bija > 160 mmHg. 60% pacientu placebo grupā sasniedza šo mērķa asinsspiedienam, bet irbesartāna un amlodipīna grupās šis rādītājs bija attiecīgi 76% un 78%. Irbesartāns ievērojami mazināja galvenā kopējā vērtēšanas kritērija (kreatinīna līmeņa divkārtšanos serumā, beigu stadijas nieru slimība (BSNS) vai jebkura cēloņa izraisīta mirstība) relatīvo risku. Aptuveni 33% pacientu irbesartāna grupā sasniedza galvenā kopējā nieru vērtēšanas kritērija rezultātu, salīdzinot ar 39% un 41% placebo un amlodipīna grupās [relatīvā riska samazināšanās par 20% pret placebo ($p = 0,024$) un relatīvā riska samazināšanās par 23%, salīdzinot ar amlodipīnu ($p = 0,006$)]. Analizējot galvenā vērtēšanas kritērija rezultāta atsevišķas sastāvdaļas, nekonstatēja ietekmi uz jebkura cēloņa izraisītu mirstību, bet konstatēja pozitīvu ietekmi uz BSNS mazināšanos un ievērojami retāk-kreatinīna līmeņa divkārtšanos serumā.

Vērtēja ārstēšanas efektu apakšgrupām, ņemot vērā dzimumu, rasi, vecumu, cukura diabēta ilgumu, sākotnējo asinsspiedienam, kreatinīna līmeni serumā un albumīna ekskrecijas apjomu. Sieviešu un melnādaino cilvēku apakšgrupās, kas veidoja attiecīgi 32% un 26% no kopējās pētījuma populācijas, nekonstatēja labvēlīgu ietekmi uz nierēm, kaut gan ticamības intervāls nenoliedz šādu iespējamību. Sekundārais letālu un neletālu kardiovaskulāru traucējumu rezultāts trīs kopējās populācijas grupās

neatšķirās, bet sievietēm konstatēja palielinātu neletāla miokarda infarkta (MI) sastopamību un vīriešiem-samazinātu ne-letāla MI sastopamību irbesartāna grupā, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Palielinātu ne-letāla MI un insulta sastopamību konstatēja vīriešiem irbesartāna grupā, salīdzinot ar amlodipīna grupu, bet hospitalizācija sirds mazspējas dēļ kopējā populācijā bija samazināta. Tomēr nav precīza skaidrojuma šai atradei sievietēm.

Pētījums "Irbesartāna ietekme uz mikroalbuminūriju hipertensijas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (IRMA 2)" pierāda, ka 300 mg irbesartāna pacientiem ar mikroalbuminūriju kavē progresēšanu līdz proteinūrijai. IRMA 2 bija placebo kontrolēts, dubultakls saslimstības pētījums 590 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, mikroalbuminūriju (30-300 mg dienā) un normālu nieru darbību (kreatinīna līmenis serumā $\leq 1,5$ mg/dl vīriešiem un $< 1,1$ mg/dl sievietēm). Pētījumā vērtēja Aprovel ilgstošu ietekmi (2 gadi) uz klīniskas proteinūrijas progresēšanu (albumīna izdalīšanās apjoms ar urīnu (AIAU) > 300 mg dienā, AIAU palielināšanās vismaz par 30%, salīdzinot ar sākotnējo līmeni). Iepriekš noteikts mērķa asinsspiediens bija $\leq 135/85$ mmHg. Lai palīdzētu sasniegt mērķa asinsspiedienu, pēc vajadzības pievienoja papildus antihipertensīvos līdzekļus (izņemot AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru antagonistus un dihidropiridīna grupas kalcija blokatorus). Līdzīgs asinsspiediens tika sasniegts visās ārstēšanas grupās, bet proteinūrijas mērķi sasniedza mazāk cilvēku irbesartāna 300 mg grupā (5,2%) nekā placebo (14,9%) vai 150 mg irbesartāna grupā (9,7%), kas lielākas devas grupā parādīja relatīvā riska mazināšanos par 70%, salīdzinot ar placebo ($p = 0,0004$). Pirmos trīs ārstēšanas mēnešos nekonstatēja vienlaikus glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ) uzlabošanos. Progresēšanas palēnināšanos līdz klīniskai proteinūrijai konstatēja jau pēc 3 mēnešiem un tā turpinājās 2 gadus. Regresiju līdz normoalbuminūrijai (< 30 mg dienā) biežāk konstatēja Aprovel 300 mg grupā (34%) nekā placebo grupā (21%).

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejausīnātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem. ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas irbesartāns uzsūcas labi: pētījumos konstatētā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 60-80%. Lietošana vienlaikus ar uzturu būtiski neietekmē irbesartāna bioloģisko pieejamību.

Izkliede

Ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 96% preparāta, neliela daļa saistās ar asins šūnām. Izkliedes tilpums ir 53-93 litri.

Biotransformācija

Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% plazmā cirkulējošās radioaktivitātes ir saistīti ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās glikuronīda konjugācijas un oksidācijas ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir neliela nozīme.

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika. Lietojot par 600 mg lielāku devu (divreiz lielāka deva nekā maksimālā ieteicamā deva), konstatēja mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; mehānisms tam nav zināms. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1,5-2 h pēc preparāta perorālas lietošanas. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 h. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā konstatēta ierobežota irbesartāna uzkrāšanās plazmā (< 20%). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperioda un uzkrāšanās atšķirību nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un $C_{\max}$ bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem (≥ 65 gadi) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais eliminācijas pusperiods būtiski nemainījās. Gados veciem cilvēkiem deva nav jāpielāgo.

Eliminācija

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai i.v. ^{14}C irbesartāna ievadīšanas aptuveni 20% radioaktivitātes konstatēti urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā.

Pediatriskā populācija

Irbesartāna farmakokinētika tika pētīta 23 bērniem ar arteriālo hipertensiju pēc vienreizējas un atkārtotām irbesartāna devām (2 mg/kg) līdz maksimālajai dienas devai 150 mg četras nedēļas. No šiem 23 bērniem 21 tika izvērtēts salīdzinot ar pieaugušo farmakokinētiku (divpadsmit bija vecāki par 12 gadiem, deviņi bērni bija 6-12 g.v.). Rezultāti parādīja, ka $C_{\max}$, AUC un klīrenss bija līdzīgi pieaugušo raksturlielumiem, ko tiem novēro pēc 150 mg irbesartāna devas. Irbesartāna ierobežota uzkrāšanās (18%) plazmā tika novērota pēc atkārtotām devām vienreiz dienā.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās.

Pacientiem ar smagu aknu mazspēju pētījumi nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Neklīniskajos drošuma pētījumos lielas irbesartāna devas (≥ 250 mg/kg dienā žurkām un ≥ 100 mg/kg dienā *Macaccus* sugas pērtiķiem) mazināja sarkano asins šūnu raksturlielumus (eritrocītus, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas (≥ 500 mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un *Macaccus* sugas pērtiķiem izraisīja deģeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna līmeni serumā), ko uzskata par sekundāru ietekmi zāļu hipotensīvās iedarbības dēļ, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām ≥ 90 mg/kg preparāta dienā un *Macaccus* sugas pērtiķiem ≥ 10 mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm ietekme uz fertilitāti un reproduktīvo uzvedību netika novērota pat pie devām, kas radīja zināmu toksicitāti pieaugušajām žurkām (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tajā skaitā mirstību pie vislielākās devas. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeni, implantātu vai dzīvu augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju izdzīvošanu, attīstību vai reproduktīvo funkciju. Pētījumos ar dzīvniekiem žurku un trušu augļos konstatēja radioaktīva irbesartāna atradnes. Irbesartāns izdalās žurku mātišu pienā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blādiņas dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātītēm lietojot ievērojami toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un truši nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliska celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Hipromeloze

Silīcija dioksīds

Magnija stearāts.

Apvalks:

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 3000

Karnaubas vasks.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kārbiņa ar 14 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 28 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 30 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 56 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 84 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 90 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 98 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 56 x 1 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1997. gada 27. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 27. augusts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aprovel 300 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg irbesartāna (*Irbesartanum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: 102,00 mg laktozes monohidrāta katrā apvalkotā tabletē.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Balta vai gandrīz balta, abpusēji izliekta, ovālas formas tablete ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2873 otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aprovel ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem esenciālās hipertensijas ārstēšanai.

Tas paredzēts lietošanai arī kā antihipertensīvās ārstēšanas shēmas sastāvdaļa, veicot nieru slimības ārstēšanu pieaugušiem pacientiem ar hipertensiju un 2. tipa cukura diabētu (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Parasti ieteicamā sākuma un balstdeva ir 150 mg reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Aprovel 150 mg lietošana reizi dienā parasti nodrošina labāku asinsspiediena kontroli 24 h nekā 75 mg deva. Tomēr var apsvērt iespēju uzsākt terapiju ar 75 mg, īpaši pacientiem, kam veic hemodialīzi un par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem.

Pacientiem, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt ar 150 mg reizi dienā, Aprovel devu var palielināt līdz 300 mg vai pievienot citu antihipertensīvo līdzekli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Pierādīts, ka Aprovel iedarbību īpaši pastiprina diurētiskā līdzekļa, piemēram, hidrohlortiazīda pievienošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju ārstēšana jāsāk ar 150 mg irbesartāna vienreiz dienā un pakāpeniski deva jāpalielina līdz 300 mg vienreiz dienā, kas ir vēlāmā balstdeva nieru slimības ārstēšanai.

Aprovel labvēlīgā ietekme uz nierēm 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju pierādīta pētījumos, kuros irbesartānu lietoja papildus citiem antihipertensīviem līdzekļiem, lai sasniegtu mērķa asinsspiedienu (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašās grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacienti, kam veic hemodialīzi, jāapsver mazākas sākumdevas (75 mg) lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Nav klīniskas pieredzes par preparāta lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Gados veci pacienti

Kaut gan par 75 gadiem vecākiem pacientiem jāapsver sākumterapija ar 75 mg, gados veciem cilvēkiem deva parasti nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Aprovel drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Aprovel vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošām zālēm kontrindicēta pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) <60 ml/min/1,73 m²) (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Intravaskulārā šķidruma tilpuma samazināšanās: pacientiem, kam ir intravaskulārā šķidruma tilpuma un/vai nātrija samazināšanās spēcīgas ārstēšanas dēļ ar diurētiskiem līdzekļiem, ierobežojot sāls lietošanu, caurejas vai vemšanas dēļ, var attīstīties simptomātiska hipotensija, īpaši pēc pirmās devas lietošanas. Šie traucējumi jānovērš pirms Aprovel lietošanas.

Renovaskulāra hipertensija: ārstējot pacientus, kam ir abpusēja nieru artēriju stenoze vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenoze, ar zālēm, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Kaut gan šāda iedarbība nav konstatēta, lietojot Aprovel, angiotensīna-II receptoru antagonisti var to izraisīt.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija: lietojot Aprovel pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par Aprovel lietošanu pacientiem, kam nesen pārstādīta niere.

Hipertensijas slimnieki ar 2. tipa cukura diabētu un nieru slimību: veicot analīzi pētījumā ar pacientiem, kam bija progresējusi nieru slimība, irbesartāna ietekme uz nieru un kardiovaskulāriem traucējumiem nebija vienāda visās apakšgrupās. Labvēlīgā iedarbība bija vājāk izteikta sievietēm un ne-baltās rases pārstāvjiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde: ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Hiperkaliēmija: tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējošas zāles, ārstēšanas laikā ar Aprovel var attīstīties hiperkaliēmija, īpaši pavājinātas nieru darbības, diagnosticētas proteinūrijas gadījumā diabētiskas nieru slimības dēļ un/vai sirds mazspējas gadījumā. Riska grupas pacientiem ieteicams stingri kontrolēt kālija līmeni serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hipoglikēmija: Aprovel var izraisīt hipoglikēmiju, īpaši pacientiem ar diabētu. Ja pacienti tiek ārstēti ar insulīnu vai pretdiabēta līdzekļiem, jāapsver adekvāta glikozes līmeņa asinīs kontrole; atbilstošu indikāciju gadījumā var būt nepieciešama insulīna vai pretdiabēta līdzekļu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zarnu angioedēma: Ir ziņots par zarnu angioedēmu pacientiem, kurus ārstēja ar angiotenzīna II receptoru antagonistiem, tostarp Aprovel (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem bija sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja. Simptomi izzuda pēc angiotenzīna II receptoru antagonistu terapijas pārtraukšanas. Ja tiek diagnosticēta zarnu angioedēma, jāpārtrauc Aprovel lietošana un jāsāk atbilstoša novērošana, līdz simptomi pilnīgi izzuduši.

Litijs: nav ieteicams lietot litija un Aprovel kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija: tāpat kā citi vazodilatatori, arī šis preparāts uzmanīgi jālieto pacientiem, kam ir aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenoze vai obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija.

Primārs aldosteronisms: pacientiem ar primāru aldosteronismu parasti nebūs atbildreakcijas pret antihipertensīviem līdzekļiem, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna sistēmu, tādēļ Aprovel lietošana nav ieteicama.

Vispārēji norādījumi: pacientiem, kam asinsvadu tonuss un nieru darbība galvenokārt ir atkarīga no renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru pamatslimību, tostarp nieru artērijas stenozi), ārstēšana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai angiotensīna-II receptoru antagonistiem, kas ietekmē šo sistēmu, var izraisīt akūtu hipotensiju, azotēmiju, oligūriju, retos gadījumos - akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpat kā lietojot citus antihipertensīvos līdzekļus, pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās pacientiem ar išēmisku sirds slimību vai išēmisku kardiovaskulāru slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Kā novērots, lietojot angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, irbesartāns un citi angiotensīna antagonisti melnādainiem cilvēkiem pazemina asinsspiedienu mazāk efektīvi nekā ne-melnādainiem cilvēkiem, iespējams, tādēļ, ka starp melnādainiem hipertensijas slimniekiem ir vairāk pacientu ar zemu renīna līmeni (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt angiotensīna-II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārāztītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija: irbesartāns tika pētīts pediatrikālā populācijā no 6 līdz 16 gadu vecumā, bet pašreizējie dati nav pietiekoši, lai pamatotu lietošanu bērniem, kamēr tiks iegūti turpmākie dati (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Aprovel 300 mg apvalkotās tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Aprovel 300 mg apvalkotās tabletes satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Diurētiskie līdzekļi un citi antihipertensīvie līdzekļi: citi antihipertensīvie līdzekļi var pastiprināt irbesartāna hipotensīvo darbību, tomēr Aprovel ir droši lietots kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, piemēram, beta blokatoriem, ilgstošas darbības kalcija kanālu blokatoriem un tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem. Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisko līdzekļu devām var izraisīt šķidruma deficītu un radīt hipotensijas risku, sākot ārstēšanu ar Aprovel (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aliskirēnu saturošas zāles vai AKE inhibitori: klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kālija papildterapija un kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi: ņemot vērā pieredzi par citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanu, lietošana vienlaicīgi ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem, kālija papildterapiju, kāliju saturošiem sāls aizstājējiem vai citām zālēm, kas var paaugstināt kālija līmeni serumā (piemēram, heparīnu), var paaugstināt kālija līmeni serumā un tādēļ nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Litijs: lietojot vienlaicīgi litiju un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti. Līdzīga iedarbība, lietojot irbesartānu, līdz šim novērota ļoti reti, tomēr šo kombināciju lietot nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi: ja angiotensīna II antagonistus lieto vienlaicīgi ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (tostarp, selektīviem COG-2 inhibitoriem, acetilsalicilskābi (> 3 g/dienā) un neselektīviem NSPL), antihipertensīvā iedarbība var pavājināties.

Līdzīgi kā tas ir ar AKE inhibitoriem, vienlaicīgi lietojot angiotensīna II antagonistus un NSPL, paaugstinās nieru funkcijas traucējumu risks, ieskaitot varbūtēju akūtu nieru mazspēju un kālija paaugstināšanos serumā, sevišķi pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru funkciju. Šo kombināciju jālieto piesardzīgi, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem. Jābūt adekvātai hidratācijai, un jādomā par nepieciešamību monitorēt nieru funkciju pēc vienlaikus terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk.

Repaglinīds: irbesartāns var inhibēt OATP1B1. Klīniskā pētījumā novēroja, ka irbesartāns, lietots 1 stundu pirms repaglinīda (OATP1B1 substrāta), palielināja repaglinīda C_{max} un AUC attiecīgi 1,8 reizes un 1,3 reizes. Citā pētījumā, abas zāles lietojot vienlaicīgi, nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība netika novērota. Līdz ar to var būt nepieciešams pielāgot pretdiabēta terapijas, piemēram, repaglinīda, devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildus informācija par irbesartāna mijiedarbību: klīniskos pētījumos irbesartāna farmakokinētiku neietekmēja hidrohlortiazīds. Irbesartānu galvenokārt metabolizē CYP2C9 un mazākā mērā glikuronizēšanas ceļā. Nenovēroja nozīmīgas farmakokinētikas vai farmakodinamikas mijiedarbību ja irbesartānu lietoja vienlaikus ar varfarīnu, kuru metabolizē CYP2C9. CYP2C9 induktori, piemēram

rifampicīna, ietekme uz irbesartāna farmakokinētiku nav pētīta. Digoksīna farmakokinētika nemainījās ja vienlaikus lietoja ar irbesartānu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

AIIRA nav vēlams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AIIRA lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku grūtniecības pirmajā trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestru, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Tā kā informācija par Aprovel lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Aprovel lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispāratzītu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Nav zināms, vai Aprovel vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati žurkām liecina par Aprovel/metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā).

Fertilitāte

Irbesartānam nebija ietekmes uz ārstēto žurku un to pēcnācēju fertilitāti pie devām, kas izraisīja pirmās toksicitātes pazīmes pieaugušajām žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ņemot vērā tā farmakodinamiskās īpašības, maz ticams, ka irbesartāns varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot iekārtas, jāņem vērā, ka ārstēšanas laikā var attīstīties reibonis vai nogurums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ar placebo kontrolētos pētījumos hipertensijas slimniekiem kopējā blakusparādību sastopamība starp irbesartāna (56,2%) un placebo grupām (56,5%) neatšķīrās. Zāļu lietošanas pārtraukšanu klīnisku vai laboratorisku nevēlamo blakusparādību dēļ ar irbesartānu ārstētiem pacientiem (3,3%) konstatēja retāk nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (4,5%). Nevēlamo blakusparādību sastopamība nebija atkarīga no devas (lietojot ieteiktās devas), dzimuma, vecuma, rases vai ārstēšanas ilguma.

0,5% cukura diabēta pacientu ar mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību (t.i., retāk), bet biežāk nekā lietojot placebo, novēroja ortostatisku reiboni un ortostatisku hipotensiju.

Zemāk sekojošā tabula atspoguļo nevēlamās blakusparādības, kuras novēroja ar placebo kontrolētos pētījumos, kuros 1965 pacienti saņēma irbesartānu. Termini, kas apzīmēti ar zvaigznīti (*), attiecas uz blakusparādībām, kuras novēroja papildus cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteinūriju > 2% gadījumos un biežāk nekā lietojot placebo.

Tālāk minēto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežuma noteikšanai izmantotas šādas definīcijas:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pēcreģistrācijas novērojumos ziņots par papildus sekojošām zāļu blakusparādībām; par tām ziņots spontāni.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: anēmija, trombocitopēnija

Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, angioedēma, izsitumi, nātrene, anafilaktiska reakcija, anafilaktiskais šoks

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Nav zināmi: hiperkaliēmija, hipoglikēmija

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis, ortostatisks reibonis*

Nav zināmi: vertigo, galvassāpes

Ausu un labirinta bojājumi

Nav zināmi: troksnis ausīs

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: tahikardija

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: ortostatiska hipotensija*

Retāk: pietvīkums

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: klepus

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša/vemšana

Retāk: caureja, dispepsija/grēmas

Reti: zarnu angioedēma
Nav zināmi: garšas izmaiņas

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk: dzelte
Nav zināmi: hepatīts, aknu darbības traucējumi

Ādas un zemādas audu bojājumi

Nav zināmi: leukocitoklastisks vaskulīts

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: sāpes skeleta muskulatūrā*
Nav zināmi: artralģija, mialģija (dažkārt saistībā ar plazmas kreatinīna kināzes līmeņa paaugstināšanos), muskuļu krampji

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Nav zināmi: Pavājināta nieru darbība, tostarp nieru mazspēja riska grupas pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk: dzimumfunkcijas traucējumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: nogurums
Retāk: sāpes krūtīs

Izmeklējumi

Ļoti bieži: Hiperkaliēmija* radās biežāk ar irbesartānu ārstētiem cukura diabēta pacientiem nekā pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, mikroalbuminūriju un normālu nieru darbību hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 29,4% pacientu (t.i., ļoti bieži) 300 mg irbesartāna grupā un 22% pacientu placebo grupā. Cukura diabēta pacientiem ar hipertensiju, hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteīnūriju hiperkaliēmija ($\geq 5,5$ mEq/l) radās 46,3% pacientu (t.i., ļoti bieži) irbesartāna grupā un 26,3% pacientu placebo grupā.

Bieži: ar irbesartānu ārstētiem cilvēkiem bieži novērota nozīmīga kreatīnkināzes līmeņa palielināšanās plazmā (1,7%). Nevienā no šiem gadījumiem skeleta muskuļu klīniskas pārmaiņas nenovēroja. Klīniski nenožīmīgu hemoglobīna līmeņa samazināšanos novēroja 1,7% ar irbesartānu ārstētu hipertensijas pacientu ar progresējošu diabētisku nieru slimību.

Pediatriskā populācija

Randomizētā pētījumā ar 318 hipertensīviem bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 16 gadiem trīs nedēļu dubultaklajā fāzē novērotas šādas nelabvēlīgās blakusparādības: galvassāpes (7,9%), hipotensija (2,2%), reibonis (1,9%), klepus (0,9%). Šī pētījuma 26 nedēļu atklātajā periodā biežāk novērotās laboratorisko rezultātu novirzes bija kreatinīna paaugstināšanās (6,5%) un CK vērtību paaugstināšanās 2% bērnu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze pieaugušajiem, lietojot līdz 900 mg preparāta dienā 8 nedēļas, neliecina par toksiskumu. Iespējamās pārdozēšanas izpausmes varētu būt hipotensija un tahikardija; pārdozēšanas gadījumā var attīstīties arī bradikardija. Nav specifiskas informācijas par Aprovel pārdozēšanas ārstēšanu. Pacients rūpīgi jāuzrauga, ārstēšanai jābūt simptomātiskai un pabalstošai. Ieteicamie pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana. Pārdozēšanas ārstēšanai noderīga var būt aktivētā ogle. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Angiotensīna-II antagonisti, monopreparāti.

ATĶ kods: C09C A04.

Darbības mehānisms: irbesartāns ir spēcīgs, perorāli aktīvs, selektīvs angiotensīna-II receptoru (AT₁ tipa) antagonists. Preparāts bloķē visas angiotensīna-II darbības caur AT₁ receptoriem neatkarīgi no angiotensīna-II avota vai sintēzes veida. Selektīvs antagonisms pret angiotensīna-II (AT₁) receptoriem paaugstina renīna un angiotensīna-II līmeni plazmā un mazina aldosterona koncentrāciju plazmā. Irbesartāns monoterapijā, lietojot ieteiktās devās, būtiski neietekmē kālija līmeni serumā. Irbesartāns neinhibē AKE (kinināzi-II) - enzīmu, kas sintezē angiotensīnu-II, kā arī sadala bradikinīnu par neaktīviem metabolītiem. Lai darbotos, irbesartānam nav nepieciešama metaboliska aktivācija.

Klīniskā efektivitāte

Hipertensija

Irbesartāns pazemina asinsspiedienu, minimāli mainot sirdsdarbības ātrumu. Lietojot preparātu reizi dienā, asinsspiediena pazemināšanās ir atkarīga no devas, sasniedzot *plato*, kad deva pārsniedz 300 mg. 150-300 mg deva reizi dienā pazemina dozēšanas intervāla beigu asinsspiedienu guļus vai sēdus stāvoklī (24 h pēc devas ieņemšanas) vidēji par 8-13/5-8 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens) vairāk nekā placebo.

Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās tiek sasniegta 3-6 h laikā pēc preparāta lietošanas, un asinsspiediena pazeminošā iedarbība saglabājas vismaz 24 h. Pēc 24 h asinsspiediena pazemināšanās bija 60-70% no atbilstošās maksimālās diastoliskās un sistoliskās atbildreakcijas, lietojot ieteiktās devas. Lietojot 150 mg reizi dienā, dozēšanas intervāla beigu un vidējā 24 h atbildreakcija bija līdzīga kā tādu pašu kopējo devu lietojot divreiz dienā.

Aprovel asinsspiedienu pazeminošā darbība sāk izpausties pēc 1-2 nedēļām, maksimālā iedarbība attīstās 4-6 nedēļas pēc terapijas sākšanas. Antihipertensīvā iedarbība ilgstošas terapijas laikā saglabājas. Pēc terapijas pārtraukšanas asinsspiediens pakāpeniski atjaunojas sākotnējā līmenī. Rikošeta hipertensija nav novērota.

Irbesartāns un tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi savstarpēji pastiprina asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Pacienti, kuru stāvokli neizdodas pietiekami kontrolēt tikai ar irbesartānu, mazas

hidrohlortiazīda devas (12,5 mg) pievienošana irbesartānam reizi dienā papildus pazemina dozēšanas intervāla beigu asinsspiedienu kopumā par 7-10/3-6 mmHg (sistoliskais/diastoliskais asinsspiediens), salīdzinot ar placebo.

Aprovel efektivitāti neietekmē vecums vai dzimums. Tāpat kā lietojot citas renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošas zāles, melnādainiem hipertensijas pacientiem ir ievērojami vājāka atbildreakcija pret irbesartāna monoterapiju. Lietojot irbesartānu vienlaikus ar mazu hidrohlortiazīda devu (piemēram, 12,5 mg dienā), antihipertensīvā atbildreakcija melnādainiem pacientiem ir tāda pati kā baltās rases pārstāvjiem.

Nav konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz urīnskābes koncentrāciju serumā vai urīnskābes izdalīšanos ar urīnu.

Pediatriskā populācija

Asinsspiediena samazināšanās ar irbesartāna titrētām mērķa devām 0,5 mg/kg (zemas), 1,5 mg/kg (vidējas) un 4,5 mg/kg (augstas) tika pētīta 318 hipertensīviem vai ar pastāvošu risku (diabēts, hipertensija ģimenes anamnēzē) 6-16 gadus veciem bērniem un pusaudžiem trīs nedēļu periodā. Trešās nedēļas beigās galvenā efektivitātes kritērija dozēšanas intervāla beigu sistoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (SASS) samazināšanās, salīdzinot ar sākumstāvokli, vidēji bija 11,7 mmHg (zemākai devai), 9,3 mmHg (vidējai devai) un 13,2 mmHg (lielākai devai). Starp šīm devām nekonstatēja ticamu atšķirību. Pēc korekcijas dozēšanas intervāla beigu diastoliskā asinsspiediena sēdus stāvoklī (DASS) samazināšanās vidēji bija sekojoša: 3,8 mmHg (zemākai devai), 3,2 mmHg (vidējai devai) un 5,6 mmHg (lielākai devai). Turpmāko divu nedēļu periodā, kad pacienti tika atkārtoti nejaušināti saņemt placebo vai aktīvo vielu, tiem, kas saņēma placebo, SASS un DASS paaugstināšanās bija attiecīgi par 2,4 un 2,0 mmHg, salīdzinot ar pārmaiņām atbilstīgi +0,1 un -0,3 mmHg visām irbesartāna devām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipertensija un 2. tipa cukura diabēts ar nieru slimību

"Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)" pierāda, ka irbesartāns palēnina nefropātijas progresēšanu pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un diagnosticētu proteinūriju. IDNT bija dubultakls, kontrolēts saslimstības un mirstības pētījums, kas salīdzināja Aprovel, amlodipīnu un placebo. 1715 hipertensijas slimniekiem ar 2. tipa cukura diabētu, proteinūriju ≥ 900 mg dienā un kreatinīna līmeni serumā 1,0-3,0 mg/dl pārbaudīja Aprovel ilgstošu ietekmi (vidēji 2,6 gadus) uz nieru slimības progresēšanu un jebkura cēloņa izraisītu mirstību. Pacienti Aprovel devu palielināja no 75 mg līdz 300 mg balstdevai, amlodipīna devu no 2,5 mg līdz 10 mg vai placebo devu, ņemot vērā panesamību. Pacienti visās ārstēšanas grupās parasti saņēma 2-4 antihipertensīvos līdzekļus (piemēram, diurētisku līdzekli, beta blokatoru, alfa blokatoru), lai sasniegtu iepriekš noteiktu mērķa asinsspiedienu $\leq 135/85$ mmHg vai samazinātu sistolisko asinsspiedienu par 10 mmHg, ja sākotnēji tas bija > 160 mmHg. 60% pacientu placebo grupā sasniedza šo mērķa asinsspiedienu, bet irbesartāna un amlodipīna grupās šis rādītājs bija attiecīgi 76% un 78%. Irbesartāns ievērojami mazināja galvenā kopējā vērtēšanas kritērija (kreatinīna līmeņa divkārtšanos serumā, beigu stadijas nieru slimība (BSNS) vai jebkura cēloņa izraisīta mirstība) relatīvo risku. Aptuveni 33% pacientu irbesartāna grupā sasniedza galvenā kopējā nieru vērtēšanas kritērija rezultātu, salīdzinot ar 39% un 41% placebo un amlodipīna grupās [relatīvā riska samazināšanās par 20% pret placebo ($p = 0,024$) un relatīvā riska samazināšanās par 23%, salīdzinot ar amlodipīnu ($p = 0,006$)]. Analizējot galvenā vērtēšanas kritērija rezultāta atsevišķas sastāvdaļas, nekonstatēja ietekmi uz jebkura cēloņa izraisītu mirstību, bet konstatēja pozitīvu ietekmi uz BSNS mazināšanos un ievērojami retāk-kreatinīna līmeņa divkārtšanos serumā.

Vērtēja ārstēšanas efektu apakšgrupām, ņemot vērā dzimumu, rasi, vecumu, cukura diabēta ilgumu, sākotnējo asinsspiedienu, kreatinīna līmeni serumā un albumīna ekskrecijas apjomu. Sieviešu un melnādaino cilvēku apakšgrupās, kas veidoja attiecīgi 32% un 26% no kopējās pētījuma populācijas, nekonstatēja labvēlīgu ietekmi uz nierēm, kaut gan ticamības intervāls nenoliedz šādu iespējamību. Sekundārais letālu un neletālu kardiovaskulāru traucējumu, rezultāts trīs kopējās populācijas grupās neatšķīrās, bet sievietēm konstatēja palielinātu neletāla miokarda infarkta (MI) sastopamību un

vīriešiem-samazinātu ne-letāla MI sastopamību irbesartāna grupā, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Palielinātu ne-letāla MI un insulta sastopamību konstatēja vīriešiem irbesartāna grupā, salīdzinot ar amlodipīna grupu, bet hospitalizācija sirds mazspējas dēļ kopējā populācijā bija samazināta. Tomēr nav precīza skaidrojuma šai atradei sievietēm.

Pētījums "Irbesartāna ietekme uz mikroalbuminūriju hipertensijas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (IRMA 2)" pierāda, ka 300 mg irbesartāna pacientiem ar mikroalbuminūriju kavē progresēšanu līdz proteinūrijai. IRMA 2 bija placebo kontrolēts, dubultakls saslimstības pētījums 590 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, mikroalbuminūriju (30-300 mg dienā) un normālu nieru darbību (kreatinīna līmenis serumā $\leq 1,5$ mg/dl vīriešiem un $< 1,1$ mg/dl sievietēm). Pētījumā vērtēja Aprovel ilgstošu ietekmi (2 gadi) uz klīniskas proteinūrijas progresēšanu (albumīna izdalīšanās apjoms ar urīnu (AIAU) > 300 mg dienā, AIAU palielināšanās vismaz par 30%, salīdzinot ar sākotnējo līmeni). Iepriekš noteikts mērķa asinsspiediens bija $\leq 135/85$ mmHg. Lai palīdzētu sasniegt mērķa asinsspiedienu, pēc vajadzības pievienoja papildus antihipertensīvos līdzekļus (izņemot AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru antagonistus un dihidropiridīna grupas kalcija blokatorus). Līdzīgs asinsspiediens tika sasniegts visās ārstēšanas grupās, bet proteinūrijas mērķi sasniedza mazāk cilvēku irbesartāna 300 mg grupā (5,2%) nekā placebo (14,9%) vai 150 mg irbesartāna grupā (9,7%), kas lielākas devas grupā parādīja relatīvā riska mazināšanos par 70%, salīdzinot ar placebo ($p = 0,0004$). Pirmos trīs ārstēšanas mēnešos nekonstatēja vienlaikus glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ) uzlabošanos. Progresēšanas palēnināšanos līdz klīniskai proteinūrijai konstatēja jau pēc 3 mēnešiem un tā turpinājās 2 gadus. Regresiju līdz normoalbuminūrijai (< 30 mg dienā) biežāk konstatēja Aprovel 300 mg grupā (34%) nekā placebo grupā (21%).

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem. ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas irbesartāns uzsūcas labi: pētījumos konstatētā absolūtā bioloģiskā pieejamība ir aptuveni 60-80%. Lietošana vienlaikus ar uzturu būtiski neietekmē irbesartāna bioloģisko pieejamību.

Izkliede

Ar plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 96% preparāta, neliela daļa saistās ar asins šūnām. Izkliedes tilpums ir 53-93 litri.

Biotransformācija

Pēc perorālas vai intravenozas ^{14}C irbesartāna ievades 80-85% plazmā cirkulējošās radioaktivitātes ir saistīti ar nemainītu irbesartānu. Irbesartāns metabolizējas aknās glikuronīda konjugācijas un oksidācijas ceļā. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir irbesartāna glikuronīds (aptuveni 6%). *In vitro* pētījumi liecina, ka irbesartānu galvenokārt oksidē citohroma P450 enzīms CYP2C9; izoenzīmam CYP3A4 ir neliela nozīme.

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojot 10-600 mg devu, irbesartānam piemīt lineāra un devai proporcionāla farmakokinētika. Lietojot par 600 mg lielāku devu (divreiz lielāka deva nekā maksimālā ieteicamā deva), konstatēja mazāk nekā proporcionālu perorālās uzsūkšanās palielināšanos; mehānisms tam nav zināms. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1,5-2 h pēc preparāta perorālas lietošanas. Kopējais organisma un nieru klīrenss ir attiecīgi 157-176 un 3-3,5 ml/min. Irbesartāna terminālais eliminācijas pusperiods ir 11-15 h. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 dienu laikā pēc preparāta lietošanas sākšanas reizi dienā. Pēc atkārtotas preparāta lietošanas reizi dienā konstatēta ierobežota irbesartāna uzkrāšanās plazmā (< 20%). Pētījumā nedaudz augstāku irbesartāna koncentrāciju plazmā konstatēja sievietēm ar hipertensiju, tomēr irbesartāna eliminācijas pusperioda un uzkrāšanās atšķirību nekonstatēja. Sievietēm deva nav jāpielāgo. Irbesartāna AUC un $C_{\max}$ bija nedaudz lielāki arī gados veciem cilvēkiem (≥ 65 gadi) salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem (18-40 g.v.). Tomēr terminālais eliminācijas pusperiods būtiski nemainījās. Gados veciem cilvēkiem deva nav jāpielāgo.

Eliminācija

Irbesartāns un tā metabolīti tiek izvadīti gan ar žulti, gan caur nierēm. Pēc perorālas vai i.v. ^{14}C irbesartāna ievadīšanas aptuveni 20% radioaktivitātes konstatēti urīnā un atlikusī daļa - izkārnījumos. Mazāk nekā 2% devas izdalās ar urīnu nemainīta irbesartāna veidā.

Pediatriskā populācija

Irbesartāna farmakokinētika tika pētīta 23 bērniem ar arteriālo hipertensiju pēc vienreizējas un atkārtotām irbesartāna devām (2 mg/kg) līdz maksimālajai dienas devai 150 mg četras nedēļas. No šiem 23 bērniem 21 tika izvērtēts salīdzinot ar pieaugušo farmakokinētiku (divpadsmit bija vecāki par 12 gadiem, deviņi bērni bija 6-12 g.v.). Rezultāti parādīja, ka $C_{\max}$, AUC un klīrenss bija līdzīgi pieaugušo raksturlielumiem, ko tiem novēro pēc 150 mg irbesartāna devas. Irbesartāna ierobežota uzkrāšanās (18%) plazmā tika novērota pēc atkārtotām devām vienreiz dienā.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze, irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās. Irbesartānu nevar izvadīt no organisma ar hemodialīzes palīdzību.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu cirozi irbesartāna farmakokinētiskie raksturlielumi būtiski nemainās.

Pacientiem ar smagu aknu mazspēju pētījumi nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lietojot klīniski nozīmīgas devas, nekonstatēja patoloģisku sistēmisku vai mērķorgānu toksicitāti. Neklīniskajos drošuma pētījumos lielas irbesartāna devas (≥ 250 mg/kg dienā žurkām un ≥ 100 mg/kg dienā *Macaccus* sugas pērtiķiem) mazināja sarkano asins šūnu raksturlielumus (eritrocītus, hemoglobīnu, hematokrītu). Lietojot ļoti lielas devas (≥ 500 mg/kg dienā), irbesartāns žurkām un *Macaccus* sugas pērtiķiem izraisīja deģeneratīvas pārmaiņas nierēs (piemēram, intersticiālu nefrītu, tubulāru distensiju, bazofiliskas kanāliņu pārmaiņas, palielinātu urīnvielas un kreatinīna līmeni serumā), ko uzskata par sekundāru ietekmi zāļu hipotensīvās iedarbības dēļ, kas mazina nieru perfūziju. Turklāt irbesartāns izraisīja jukstaglomerulāro šūnu hiperplāziju/hipertrofiju (lietojot žurkām ≥ 90 mg/kg preparāta dienā un *Macaccus* sugas pērtiķiem ≥ 10 mg/kg dienā). Uzskatīja, ka visas šīs pārmaiņas saistītas ar irbesartāna farmakoloģisko darbību. Lietojot terapeitiskas irbesartāna devas cilvēkam, nieru jukstaglomerulāro šūnu hiperplāzijai/hipertrofijai nav nozīmes.

Nekonstatēja mutagēniskas, klastogēniskas vai kancerogēniskas īpašības.

Pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm ietekme uz fertilitāti un reproduktīvo uzvedību netika novērota pat pie devām, kas radīja zināmu toksicitāti pieaugušajām žurkām (no 50 līdz 650 mg/kg/dienā), tajā skaitā mirstību pie vislielākās devas. Netika novērota būtiska ietekme uz dzelteno ķermeni, implantātu vai dzīvu augļu skaitu. Irbesartāns neietekmēja pēcnācēju izdzīvošanu, attīstību vai reproduktīvo funkciju. Pētījumos ar dzīvniekiem žurku un trušu augļos konstatēja radioaktīva irbesartāna atradnes. Irbesartāns izdalās žurku mātišu pienā.

Ar irbesartānu veiktos dzīvnieku pētījumos konstatēja īslaicīgu toksisku ietekmi (palielināts nieru blādiņas dobums, hidroureters vai zemādas tūska) uz žurku augļiem, kas izzuda pēc dzimšanas. Trušu mātītēm lietojot ievērojami toksiskas devas, kas izraisa pat nāvi, konstatēja abortus vai agrīnu rezorbciju. Žurkām un trušiem nekonstatēja teratogēnisku iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliska celuloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Hipromeloze

Silīcija dioksīds

Magnija stearāts.

Apvalks:

Laktozes monohidrāts

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 3000

Karnaubas vasks.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kārbiņa ar 14 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 28 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 30 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 56 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 84 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 90 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 98 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija blisterī.
Kārbiņa ar 56 x 1 apvalkotām tabletēm PVH/PVDH/alumīnija perforētā blisterī ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1997. gada 27. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2007. gada 27. augusts

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, Kas ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBIŅA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aprovel 75 mg tabletes
irbesartanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 75 mg irbesartāna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sastāvā arī laktozes monohidrāts. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
56 tabletes
56 x 1 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Aprovel 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aprovel 75 mg tabletes
irbesartanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

14 - 28 - 56 - 98 tabletes:

P
O
T
C
P
S
Sv

56 x 1 tabletes:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBIŅA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aprovel 150 mg tabletes
irbesartanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 150 mg irbesartāna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sastāvā arī laktozes monohidrāts. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
56 tabletes
56 x 1 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Aprovel 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aprovel 150 mg tabletes
irbesartanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

14 - 28 - 56 - 98 tabletes:

P
O
T
C
P
S
Sv

56 x 1 tabletes:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBIŅA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aprovel 300 mg tabletes
irbesartanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 300 mg irbesartāna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sastāvā arī laktozes monohidrāts. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 tabletes
28 tabletes
56 tabletes
56 x 1 tabletes
98 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Aprovel 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aprovel 300 mg tabletes
irbesartanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

14 - 28 - 56 - 98 tabletes:

P
O
T
C
P
S
Sv

56 x 1 tabletes:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBIŅA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aprovel 75 mg apvalkotās tabletes
irbesartanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 75 mg irbesartāna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sastāvā arī laktozes monohidrāts. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Aprovel 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aprovel 75 mg tabletes
irbesartanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletes:

P
O
T
C
P
S
Sv

30 - 56 x 1 - 90 tabletes:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBIŅA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aprovel 150 mg apvalkotās tabletes
irbesartanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 150 mg irbesartāna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sastāvā arī laktozes monohidrāts. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Aprovel 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aprovel 150 mg tabletes
irbesartanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletes:

P
O
T
C
P
S
Sv

30 - 56 x 1 - 90 tabletes:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBIŅA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Aprovel 300 mg apvalkotās tabletes
irbesartanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 300 mg irbesartāna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sastāvā arī laktozes monohidrāts. Vairāk informācijas skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Aprovel 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aprovel 300 mg tabletes
irbesartanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Sanofi Winthrop Industrie

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabletes:

P
O
T
C
P
S
Sv

30 - 56 x 1 - 90 tabletes:

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Aprovel 75 mg tabletes
irbesartanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēt ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Aprovel un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Aprovel lietošanas
3. Kā lietot Aprovel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aprovel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Aprovel un kādam nolūkam to lieto

Aprovel pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir viela, kas veidojas organismā un saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot to sašaurināšanos un tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Aprovel novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Aprovel palēnina nieru darbības vājināšanos pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu.

Aprovel lieto pieaugušajiem

- lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu (*esenciālu hipertensiju*),
- lai aizsargātu nieres pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu, 2. tipa cukura diabētu un laboratoriski pierādītu pavājinātu nieru darbību.

2. Kas Jums jāzina pirms Aprovel lietošanas

Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** pret irbesartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Aprovel lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt sadaļu par grūtniecību),
- **ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi** un Jūs tiekat ārstēts ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiedienu ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Aprovel lietošanas konsultējiēt ar ārstu un **ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:**

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**,
- ja ir **nieru darbības traucējumi**,
- ja ir **sirds darbības traucējumi**,
- ja Jūs saņemat Aprovel sakarā ar **nieru slimību, kuru izraisījis cukura diabēts**. Šajā gadījumā ārsts var Jums veikt regulāri asins analīzes, īpaši, lai noteiktu kālija līmeni asinīs, ja nieru funkcija ir pavājināta,
- ja Jums attīstās **zems cukura līmenis asinīs** (simptomi var ietvert svīšanu, vājumu, izsalkuma sajūtu, reiboni, trīci, galvassāpes, pietvīkumu vai bālumu, nejutīgumu, ātru un spēcīgu sirdsdarbību), īpaši ja Jums ārstē diabētu,
- ja Jums **paredzēta kāda operācija vai anestēzijas veikšana**,

- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi,
 - aliskirēnu.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Ja pēc Aprovel lietošanas Jums rodas sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana vai caureja, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems par turpmāku ārstēšanu. Nepārtrauciet Aprovel lietošanu pēc saviem ieskatiem.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos”.

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Aprovel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Aprovel nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt punktu par grūtniecību).

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo to drošums un efektivitāte nav pietiekami izpētīta.

Citas zāles un Aprovel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus: ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos” un “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Jums iespējams būs jāveic asinsanalīzes, ja Jūs lietojat:

- kāliju papildinošus preparātus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošus preparātus (piemēram, noteiktus diurētiskus),
- litiju saturošas zāles,
- repaglinīds (zāles cukura līmeņa asinīs pazemināšanai).

Ja Jūs lietojat sāpes remdinošus līdzekļus, tā sauktos nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, irbesartāna efekts var pavājināties.

Aprovel kopā ar uzturu un dzērienu

Aprovel var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Aprovel lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks Aprovel vietā lietot kādas citas zāles. Aprovel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet to nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo Aprovel lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Barošana ar krūti

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Aprovel lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Aprovel varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, tomēr dažkārt paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā iespējams reibonis vai nogurums. Ja rodas šādi simptomi, Jums jārunā ar ārstu pirms mēģināt vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Aprovel satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesamība (piemēram, laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Aprovel satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Aprovel

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Lietošanas veids

Aprovel ir jāuzņem **iekšķīgi**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piem., glāzi ūdens). Aprovel var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Jums jācenšas lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Aprovel lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu**
Ieteicamā deva ir 150 mg vienreiz dienā (divas tabletes dienā). Ņemot vērā asinsspiediena atbildreakciju, vēlāk devu var palielināt līdz 300 mg (četras tabletes dienā) vienreiz dienā.
- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar nieru slimību**
Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar to saistītas nieru slimības ārstēšanai par balstdevu vēlams izmantot 300 mg (četras tabletes dienā) reizi dienā.

Ārsts var ieteikt lietot mazāku devu, īpaši sākot ārstēšanu atsevišķiem pacientiem, piemēram, cilvēkiem, kam veic **hemodialīzi**, vai **par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem**.

Maksimālā asinsspiedietu pazeminošā iedarbība tiks sasniegta 4-6 nedēļās pēc ārstēšanas sākšanas.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Aprovel nedrīkst dot bērniem līdz 18 gadu vecumam. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Aprovel vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Aprovel

Ja nejauši izlaižat dienas devu, lietojiet tikai nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm nevēlamām blakusparādībām var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Tāpat kā lietojot līdzīgas zāles, retos gadījumos pacientiem, kas lieto irbesartānu, ziņots par alerģiskām ādas reakcijām (izsitumiem, nātreni), kā arī lokalizētu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu. Ja Jums parādās kāda no šīm reakcijām vai ir apgrūtināta elpošana, **pārtrauciet lietot Aprovel un nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Zemāk uzskaitīto nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts atbilstoši šādam iedalījumam:

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

Pacientiem, kurus ārstēja ar Aprovel, klīniskos pētījumos bieži novēroja šādas blakusparādības:

- Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens un 2. tipa cukura diabēts ar nieru slimību, asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu kālija līmeni.
- Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem): reibonis, slikta dūša/vemšana, nogurums un asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu enzīma (kreatīnkināzes enzīma) līmeni, pēc kura novērtē muskuļu un sirds darbību. Pacienti ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar nieru slimību bieži novēroja arī šādas nevēlamās blakusparādības: reibonis, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, zems asinsspiediens, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, sāpes locītavās un muskuļos, samazināts proteīna (hemoglobīna) līmenis sarkanajās asinīs.
- Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem): paātrināta sirdsdarbība, pietvīkums, klepus, caureja, gremošanas traucējumi/grēmas, seksuālā disfunkcija (dzimumspējas traucējumi), sāpes krūtīs.
- Reti (var skart līdz pat 1 no 1 000 cilvēkiem): zarnu angiodēma: zarnu pietūkums ar tādiem simptomiem kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

Pēc Aprovel reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir: reibšanas sajūta, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi, troksnis ausīs, muskuļu krampji, sāpes locītavās un muskuļos, samazināts sarkano asinīs šūnu skaits (anēmija – simptomi var ietvert nogurumu, galvassāpes, elpas trūkumu slodzes laikā, reiboni un bālumu), samazināts trombocītu skaits, aknu darbības izmaiņas, palielināts kālija līmenis asinīs, pavājināta nieru darbība, sīko asinsvadu iekaisums galvenokārt ādā (stāvoklis pazīstams kā leukocitoklastisks vaskulīts), smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskais šoks) un zems cukura līmenis asinīs. Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Aprovel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Aprovel satur

- Aktīvā viela ir irbesartāns. Katra Aprovel 75 mg tablete satur 75 mg irbesartāna.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, koloidālais hidratētais silīcija oksīds, preželatinizēta kukurūzas ciete un poloksamērs 188. Skatīt 2. punktu "Aprovel satur laktozi".

Aprovel ārējais izskats un iepakojums

Aprovel 75 mg tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, abpusēji izliektas, ovālas formas ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2771 otrā pusē.

Aprovel 75 mg tabletes tiek piegādātas blisteriepakojumos pa 14, 28, 56 vai 98 tabletēm. Ir arī pieejami vienas devas blisteriepakojumi pa 56 x 1 tabletēm, kas paredzēti stacionāriem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Ražotājs:

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Aprovel 150 mg tabletes
irbesartanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Aprovel un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Aprovel lietošanas
3. Kā lietot Aprovel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aprovel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Aprovel un kādam nolūkam to lieto

Aprovel pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir viela, kas veidojas organismā un saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot to sašaurināšanos un tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Aprovel novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Aprovel palēnina nieru darbības vājināšanos pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu.

Aprovel lieto pieaugušajiem

- lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu (*esenciālu hipertensiju*),
- lai aizsargātu nieres pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu, 2. tipa cukura diabētu un laboratoriski pierādītu pavājinātu nieru darbību.

2. Kas Jums jāzina pirms Aprovel lietošanas

Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** pret irbesartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Aprovel lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt sadaļu par grūtniecību),
- **ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi** un Jūs tiekat ārstēts ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiedienu ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā Pirms Aprovel lietošanas konsultējieties ar ārstu un **ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:**

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**,
- ja ir **nieru darbības traucējumi**,
- ja ir **sirds darbības traucējumi**,
- ja Jūs saņemat Aprovel sakarā ar **nieru slimību, kuru izraisījis cukura diabēts**. Šajā gadījumā ārsts var Jums veikt regulāri asins analīzes, īpaši, lai noteiktu kālija līmeni asinīs, ja nieru funkcija ir pavājināta,
- ja Jums attīstās **zems cukura līmenis asinīs** (simptomi var ietvert svīšanu, vājumu, izsalkuma sajūtu, reiboni, trīci, galvassāpes, pietvīkumu vai bālumu, nejutīgumu, ātru un spēcīgu sirdsdarbību), īpaši, ja Jums ārstē diabētu,
- ja Jums **paredzēta kāda operācija vai anestēzijas veikšana**,

- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi,
 - aliskirēnu.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Ja pēc Aprovel lietošanas Jums rodas sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana vai caureja, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems par turpmāku ārstēšanu. Nepārtrauciet Aprovel lietošanu pēc saviem ieskatiem.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos”.

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Aprovel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Aprovel nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt sadaļu par grūtniecību).

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo to drošums un efektivitāte nav pietiekami izpētīta.

Citas zāles un Aprovel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus: ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos” un “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Jums iespējams būs jāveic asinsanalīzes, ja Jūs lietojat:

- kāliju papildinošus preparātus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošus preparātus (piemēram, noteiktus diurētiskus),
- litiju saturošas zāles,
- repaglinīdu (zāles cukura līmeņa asinīs pazemināšanai).

Ja Jūs lietojat sāpes remdinošus līdzekļus, tā sauktos nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, irbesartāna efekts var pavājināties.

Aprovel kopā ar uzturu un dzērienu

Aprovel var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Aprovel lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks Aprovel vietā lietot kādas citas zāles. Aprovel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet to nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo Aprovel lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Barošana ar krūti

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Aprovel lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Aprovel varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, tomēr dažkārt paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā iespējams reibonis vai nogurums. Ja rodas šādi simptomi, Jums jārunā ar ārstu pirms mēģināt vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Aprovel satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesamība (piemēram, laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Aprovel satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Aprovel

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Lietošanas veids

Aprovel ir jāuzņem **iekšķīgi**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piem., glāzi ūdens). Aprovel var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Jums jācenšas lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Aprovel lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu**
Ieteicamā deva ir 150 mg vienreiz dienā. Ņemot vērā asinsspiediena atbildreakciju, vēlāk devu var palielināt līdz 300 mg (divas tabletes dienā) vienreiz dienā.
- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar nieru slimību**
Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar to saistītas nieru slimības ārstēšanai par balstdevu vēlams izmantot 300 mg (divas tabletes dienā) reizi dienā.

Ārsts var ieteikt lietot mazāku devu, īpaši sākot ārstēšanu atsevišķiem pacientiem, piemēram, cilvēkiem, kam veic **hemodialīzi**, vai **par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem**.

Maksimālā asinsspiedietu pazeminošā iedarbība tiks sasniegta 4-6 nedēļās pēc ārstēšanas sākšanas.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Aprovel nedrīkst dot bērniem līdz 18 gadu vecumam. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Aprovel vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Aprovel

Ja nejauši izlaižat dienas devu, lietojiet tikai nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm nevēlamām blakusparādībām var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Tāpat kā lietojot līdzīgas zāles, retos gadījumos pacientiem, kas lieto irbesartānu, ziņots par alerģiskām ādas reakcijām (izsitumiem, nātreni), kā arī lokalizētu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu. Ja Jums parādās kāda no šīm reakcijām vai ir apgrūtināta elpošana, **pārtrauciet lietot Aprovel un nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Zemāk uzskaitīto nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts atbilstoši šādam iedalījumam:

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

Pacientiem, kurus ārstēja ar Aprovel, klīniskos pētījumos bieži novēroja šādas blakusparādības:

- Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens un 2. tipa cukura diabēts ar nieru slimību, asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu kālija līmeni.
- Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem): reibonis, slikta dūša/vemšana, nogurums un asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu enzīma (kreatīnkināzes enzīma) līmeni, pēc kura novērtē muskuļu un sirds darbību. Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabēta ar nieru slimību bieži novēroja arī šādas nevēlamās blakusparādības: reibonis, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, zems asinsspiediens, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, sāpes locītavās un muskuļos, samazināts proteīna (hemoglobīna) līmenis sarkanajās asinīs.
- Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem): paātrināta sirdsdarbība, pietvīkums, klepus, caureja, gremošanas traucējumi/grēmas, seksuālā disfunkcija (dzimumspējas traucējumi), sāpes krūtīs.
- Reti (var skart līdz pat 1 no 1 000 cilvēkiem): zarnu angioedēma: zarnu pietūkums ar tādiem simptomiem kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

Pēc Aprovel reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir: reibšanas sajūta, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi, troksnis ausīs, muskuļu krampji, sāpes locītavās un muskuļos, samazināts sarkano asinīs šūnu skaits (anēmija – simptomi var ietvert nogurumu, galvassāpes, elpas trūkumu slodzes laikā, reiboni un bālumu), samazināts trombocītu skaits, aknu darbības izmaiņas, palielināts kālija līmenis asinīs, pavājināta nieru darbība, sīko asinsvadu iekaisums galvenokārt ādā (stāvoklis pazīstams kā leukocitoklastisks vaskulīts), smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskais šoks) un zems cukura līmenis asinīs. Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Aprovel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Aprovel satur

- Aktīvā viela ir irbesartāns. Katra Aprovel 150 mg tablete satur 150 mg irbesartāna.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, koloidālais hidratētais silīcija oksīds, preželatinizēta kukurūzas ciete un poloksamērs 188. Skatīt 2. punktu "Aprovel satur laktozi".

Aprovel ārējais izskats un iepakojums

Aprovel 150 mg tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, abpusēji izliektas, ovālas formas ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2772 otrā pusē.

Aprovel 150 mg tabletes tiek piegādātas blisteriepakojumos pa 14, 28, 56 vai 98 tabletēm. Ir arī pieejami vienas devas blisteriepakojumi pa 56 x 1 tabletēm, kas paredzēti stacionāriem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Ražotājs:

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Aprovel 300 mg tabletes
irbesartanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Aprovel un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Aprovel lietošanas
3. Kā lietot Aprovel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aprovel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Aprovel un kādam nolūkam to lieto

Aprovel pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir viela, kas veidojas organismā un saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot to sašaurināšanos un tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Aprovel novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Aprovel palēnina nieru darbības vājināšanos pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu.

Aprovel lieto pieaugušajiem

- lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu (*esenciālu hipertensiju*),
- lai aizsargātu nieres pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu, 2. tipa cukura diabētu un laboratoriski pierādītu pavājinātu nieru darbību.

2. Kas Jums jāzina pirms Aprovel lietošanas

Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** pret irbesartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Aprovel lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt sadaļu par grūtniecību),
- **ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi** un Jūs tiekat ārstēts ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiedienu ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Aprovel lietošanas konsultējieties ar ārstu un **ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:**

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**,
- ja ir **nieru darbības traucējumi**,
- ja ir **sirds darbības traucējumi**,
- ja Jūs saņemat Aprovel sakarā ar **nieru slimību, kuru izraisījis cukura diabēts**. Šajā gadījumā ārsts var Jums veikt regulāri asins analīzes, īpaši, lai noteiktu kālija līmeni asinīs, ja nieru funkcija ir pavājināta,
- ja Jums attīstās **zems cukura līmenis asinīs** (simptomi var ietvert svīšanu, vājumu, izsalkuma sajūtu, reiboni, trīci, galvassāpes, pietvīkumu vai bālumu, nejutīgumu, ātru un spēcīgu sirdsdarbību), īpaši, ja Jums ārstē diabētu,
- ja Jums **paredzēta kāda operācija vai anestēzijas veikšana**,

- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi,
 - aliskirēnu.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Ja pēc Aprovel lietošanas Jums rodas sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana vai caureja, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems par turpmāku ārstēšanu. Nepārtrauciet Aprovel lietošanu pēc saviem ieskatiem.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos”.

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Aprovel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Aprovel nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo to lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt sadaļu par grūtniecību).

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo to drošums un efektivitāte nav pietiekami izpētīta.

Citas zāles un Aprovel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus: ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos” un “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Jums iespējams būs jāveic asinsanalīzes, ja Jūs lietojat:

- kāliju papildinošus preparātus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošus preparātus (piemēram, noteiktus diurētiskus),
- litiju saturošas zāles,
- repaglinīdu (zāles cukura līmeņa asinīs pazemināšanai).

Ja Jūs lietojat sāpes remdinošus līdzekļus, tā sauktos nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, irbesartāna efekts var pavājināties.

Aprovel kopā ar uzturu un dzērienu

Aprovel var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Aprovel lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks Aprovel vietā lietot kādas citas zāles. Aprovel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet to nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo Aprovel lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Barošana ar krūti

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Aprovel lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Aprovel varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, tomēr dažkārt paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā iespējams reibonis vai nogurums. Ja rodas šādi simptomi, Jums jārunā ar ārstu pirms mēģināt vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Aprovel satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesamība (piemēram, laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Aprovel satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Aprovel

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Lietošanas veids

Aprovel ir jāuzņem **iekšķīgi**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piem., glāzi ūdens). Aprovel var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Jums jācenšas lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Aprovel lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu**
Ieteicamā deva ir 150 mg vienreiz dienā. Ņemot vērā asinsspiediena atbildreakciju, vēlāk devu var palielināt līdz 300 mg vienreiz dienā.
- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar nieru slimību**
Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar to saistītas nieru slimības ārstēšanai par balstdevu vēlams izmantot 300 mg reizi dienā.

Ārsts var ieteikt lietot mazāku devu, īpaši sākot ārstēšanu atsevišķiem pacientiem, piemēram, cilvēkiem, kam veic **hemodialīzi**, vai **par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem**.

Maksimālā asinsspiediena pazeminošā iedarbība tiks sasniegta 4-6 nedēļās pēc ārstēšanas sākšanas.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Aprovel nedrīkst dot bērniem līdz 18 gadu vecumam. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Aprovel vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Aprovel

Ja nejauši izlaižat dienas devu, lietojiet tikai nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm nevēlamām blakusparādībām var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Tāpat kā lietojot līdzīgas zāles, retos gadījumos pacientiem, kas lieto irbesartānu, ziņots par alerģiskām ādas reakcijām (izsitumiem, nātreni), kā arī lokalizētu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu. Ja Jums parādās kāda no šīm reakcijām vai ir apgrūtināta elpošana, **pārtrauciet lietot Aprovel un nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Zemāk uzskaitīto nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts atbilstoši šādam iedalījumam:

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

Pacientiem, kurus ārstēja ar Aprovel, klīniskos pētījumos bieži novēroja šādas blakusparādības:

- Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens un 2. tipa cukura diabēts ar nieru slimību, asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu kālija līmeni.
- Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem): reibonis, slikta dūša/vemšana, nogurums un asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu enzīma (kreatīnkināzes enzīma) līmeni, pēc kura novērtē muskuļu un sirds darbību. Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabēta ar nieru slimību bieži novēroja arī šādas nevēlamās blakusparādības: reibonis, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, zems asinsspiediens, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, sāpes locītavās un muskuļos, samazināts proteīna (hemoglobīna) līmenis sarkanajās asinīs.
- Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem): paātrināta sirdsdarbība, pietvīkums, klepus, caureja, gremošanas traucējumi/grēmas, seksuālā disfunkcija (dzimumspējas traucējumi), sāpes krūtīs.
- Reti (var skart līdz pat 1 no 1 000 cilvēkiem): zarnu angiodēma: zarnu pietūkums ar tādiem simptomiem kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

Pēc Aprovel reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir: reibšanas sajūta, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi, troksnis ausīs, muskuļu krampji, sāpes locītavās un muskuļos, samazināts sarkano asinīs šūnu skaits (anēmija – simptomi var ietvert nogurumu, galvassāpes, elpas trūkumu slodzes laikā, reiboni un bālumu), samazināts trombocītu skaits, aknu darbības izmaiņas, palielināts kālija līmenis asinīs, pavājināta nieru darbība, sīko asinsvadu iekaisums galvenokārt ādā (stāvoklis pazīstams kā leukocitoklastisks vaskulīts), smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskais šoks) un zems cukura līmenis asinīs. Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Aprovel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Aprovel satur

- Aktīvā viela ir irbesartāns. Katra Aprovel 300 mg tablete satur 300 mg irbesartāna.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, koloidālais hidratētais silīcija oksīds, preželatinizēta kukurūzas ciete un poloksamērs 188. Skatīt 2. punktu "Aprovel satur laktozi".

Aprovel ārējais izskats un iepakojums

Aprovel 300 mg tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, abpusēji izliektas, ovālas formas ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2773 otrā pusē.

Aprovel 300 mg tabletes tiek piegādātas blisteriepakojumos pa 14, 28, 56 vai 98 tabletēm. Ir arī pieejami vienas devas blisteriepakojumi pa 56 x 1 tabletēm, kas paredzēti stacionāriem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Ražotājs:

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Sanofi Romsnia 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Aprovel 75 mg apvalkotās tabletes
irbesartanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Aprovel un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Aprovel lietošanas
3. Kā lietot Aprovel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aprovel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Aprovel un kādam nolūkam to lieto

Aprovel pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir viela, kas veidojas organismā un saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot to sašaurināšanos un tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Aprovel novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Aprovel palēnina nieru darbības vājināšanos pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu.

Aprovel lieto pieaugušajiem

- lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu (*esenciālu hipertensiju*),
- lai aizsargātu nieres pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu, 2. tipa cukura diabētu un laboratoriski pierādītu pavājinātu nieru darbību.

2. Kas Jums jāzina pirms Aprovel lietošanas

Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** pret irbesartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Aprovel lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt sadaļu par grūtniecību),
- **ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi** un Jūs tiekat ārstēts ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Aprovel lietošanas konsultējieties ar ārstu un **ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:**

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**,
- ja ir **nieru darbības traucējumi**,
- ja ir **sirds darbības traucējumi**,
- ja Jūs saņemat Aprovel sakarā ar **nieru slimību, kuru izraisījis cukura diabēts**. Šajā gadījumā ārsts var Jums veikt regulāri asins analīzes, īpaši, lai noteiktu kālija līmeni asinīs, ja nieru funkcija ir pavājināta,
- ja Jums attīstās **zems cukura līmenis asinīs** (simptomi var ietvert svīšanu, vājumu, izsalkuma sajūtu, reiboni, trīci, galvassāpes, pietvīkumu vai bālumu, nejutīgumu, ātru un spēcīgu sirdsdarbību), īpaši, ja Jums ārstē diabētu,
- ja Jums **paredzēta kāda operācija vai anestēzijas veikšana**,

ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:

- AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi,
- aliskirēnu.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Ja pēc Aprovel lietošanas Jums rodas sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana vai caureja, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems par turpmāku ārstēšanu. Nepārtrauciet Aprovel lietošanu pēc saviem ieskatiem.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos”.

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Aprovel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Aprovel nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt sadaļu par grūtniecību).

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo to drošums un efektivitāte nav pietiekami izpētīta.

Citas zāles un Aprovel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus: ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos” un “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Jums iespējams būs jāveic asinsanalīzes, ja Jūs lietojat:

- kāliju papildinošus preparātus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošus preparātus (piemēram, noteiktus diurētiskus),
- litiju saturošas zāles,
- repaglinīdu (zāles cukura līmeņa asinīs pazemināšanai).

Ja Jūs lietojat sāpes remdinošus līdzekļus, tā sauktos nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, irbesartāna efekts var pavājināties.

Aprovel kopā ar uzturu un dzērienu

Aprovel var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Aprovel lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks Aprovel vietā lietot kādas citas zāles. Aprovel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet to nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo Aprovel lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Barošana ar krūti

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties to darīt. Aprovel lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Aprovel varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, tomēr dažkārt paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā iespējams reibonis vai nogurums. Ja rodas šādi simptomi, Jums jārunā ar ārstu pirms mēģināt vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Aprovel satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesamība (piemēram, laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Aprovel satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Aprovel

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Lietošanas veids

Aprovel ir jāuzņem **iekšķīgi**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piem., glāzi ūdens). Aprovel var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Jums jācenšas lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Aprovel lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu**
Ieteicamā deva ir 150 mg vienreiz dienā (divas tabletes dienā). Ņemot vērā asinsspiediena atbildreakciju, vēlāk devu var palielināt līdz 300 mg (četras tabletes dienā) vienreiz dienā.
- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar nieru slimību**
Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar to saistītas nieru slimības ārstēšanai par balstdevu vēlams izmantot 300 mg (četras tabletes dienā) reizi dienā.

Ārsts var ieteikt lietot mazāku devu, īpaši sākot ārstēšanu atsevišķiem pacientiem, piemēram, cilvēkiem, kam veic **hemodialīzi**, vai **par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem**.

Maksimālā asinsspiedietu pazeminošā iedarbība tiks sasniegta 4-6 nedēļās pēc ārstēšanas sākšanas.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Aprovel nedrīkst dot bērniem līdz 18 gadu vecumam. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Aprovel vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Aprovel

Ja nejauši izlaižat dienas devu, lietojiet tikai nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm nevēlamām blakusparādībām var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Tāpat kā lietojot līdzīgas zāles, retos gadījumos pacientiem, kas lieto irbesartānu, ziņots par alerģiskām ādas reakcijām (izsitumiem, nātreni), kā arī lokalizētu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu. Ja Jums parādās kāda no šīm reakcijām vai ir apgrūtināta elpošana, **pārtrauciet lietot Aprovel un nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Zemāk uzskaitīto nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts atbilstoši šādam iedalījumam:

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

Pacientiem, kurus ārstēja ar Aprovel, klīniskos pētījumos bieži novēroja šādas blakusparādības:

- Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens un 2. tipa cukura diabēts ar nieru slimību, asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu kālija līmeni.
- Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem): reibonis, slikta dūša/vemšana, nogurums un asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu enzīma (kreatīnkināzes enzīma) līmeni, pēc kura novērtē muskuļu un sirds darbību. Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar nieru slimību bieži novēroja arī šādas nevēlamās blakusparādības: reibonis, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, zems asinsspiediens, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, sāpes locītavās un muskuļos, samazināts proteīna (hemoglobīna) līmenis sarkanajās asinīs.
- Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem): paātrināta sirdsdarbība, pietvīkums, klepus, caureja, gremošanas traucējumi/grēmas, seksuālā disfunkcija (dzimumspējas traucējumi), sāpes krūtīs.
- Reti (var skart līdz pat 1 no 1 000 cilvēkiem): zarnu angiodēma: zarnu pietūkums ar tādiem simptomiem kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

Pēc Aprovel reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir: reibšanas sajūta, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi, troksnis ausīs, muskuļu krampji, sāpes locītavās un muskuļos, samazināts sarkano asinīs šūnu skaits (anēmija – simptomi var ietvert nogurumu, galvassāpes, elpas trūkumu slodzes laikā, reiboni un bālumu), samazināts trombocītu skaits, aknu darbības izmaiņas, palielināts kālija līmenis asinīs, pavājināta nieru darbība, sīko asinsvadu iekaisums galvenokārt ādā (stāvoklis pazīstams kā leukocitoklastisks vaskulīts), smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskais šoks) un zems cukura līmenis asinīs. Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Aprovel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Aprovel satur

- Aktīvā viela ir irbesartāns. Katra Aprovel 75 mg apvalkotā tablete satur 75 mg irbesartāna.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, silīcija dioksīds, magnija stearāts, titāna dioksīds, makrogols 3000, karnaubas vasks. Skatīt 2. punktu "Aprovel satur laktozi".

Aprovel ārējais izskats un iepakojums

Aprovel 75 mg apvalkotās tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, abpusēji izliektas, ovālas formas ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2871 otrā pusē.

Aprovel 75 mg apvalkotās tabletes tiek piegādātas blisteriepakojumos pa 14, 28, 30, 56, 84, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm. Ir arī pieejami vienas devas blisteriepakojumi pa 56 x 1 apvalkotai tabletei, kas paredzēti stacionāriem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Ražotājs:

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Aprovel 150 mg apvalkotās tabletes
irbesartanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Aprovel un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Aprovel lietošanas
3. Kā lietot Aprovel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aprovel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Aprovel un kādam nolūkam to lieto

Aprovel pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir viela, kas veidojas organismā un saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot to sašaurināšanos un tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Aprovel novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Aprovel palēnina nieru darbības vājināšanos pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu.

Aprovel lieto pieaugušajiem

- lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu (*esenciālu hipertensiju*),
- lai aizsargātu nieres pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu, 2. tipa cukura diabētu un laboratoriski pierādītu pavājinātu nieru darbību.

2. Kas Jums jāzina pirms Aprovel lietošanas

Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** pret irbesartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Aprovel lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt sadaļu par grūtniecību),
- **ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi** un Jūs tiekat ārstēts ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Aprovel lietošanas konsultējieties ar ārstu un **ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:**

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**,
- ja ir **nieru darbības traucējumi**,
- ja ir **sirds darbības traucējumi**,
- ja Jūs saņemat Aprovel sakarā ar **nieru slimību, kuru izraisījis cukura diabēts**. Šajā gadījumā ārsts var Jums veikt regulāri asins analīzes, īpaši, lai noteiktu kālija līmeni asinīs, ja nieru funkcija ir pavājināta,
- ja Jums attīstās **zems cukura līmenis asinīs** (simptomi var ietvert svīšanu, vājumu, izsalkuma sajūtu, reiboni, trīci, galvassāpes, pietvīkumu vai bālumu, nejutīgumu, ātru un spēcīgu sirdsdarbību), īpaši, ja Jums ārstē diabētu,
- ja Jums **paredzēta kāda operācija vai anestēzijas veikšana**,

- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi,
 - aliskirēnu.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Ja pēc Aprovel lietošanas Jums rodas sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana vai caureja, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems par turpmāku ārstēšanu. Nepārtrauciet Aprovel lietošanu pēc saviem ieskatiem.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos”.

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Aprovel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Aprovel nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt sadaļu par grūtniecību).

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo to drošums un efektivitāte nav pietiekami izpētīta.

Citas zāles un Aprovel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus: ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos” un “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Jums iespējams būs jāveic asinsanalīzes, ja Jūs lietojat:

- kāliju papildinošus preparātus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošus preparātus (piemēram, noteiktus diurētiskus),
- litiju saturošas zāles,
- repaglinīdu (zāles cukura līmeņa asinīs pazemināšanai).

Ja Jūs lietojat sāpes remdinošus līdzekļus, tā sauktos nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, irbesartāna efekts var pavājināties.

Aprovel kopā ar uzturu un dzērienu

Aprovel var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Aprovel lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks Aprovel vietā lietot kādas citas zāles. Aprovel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet to nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo Aprovel lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Barošana ar krūti

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Aprovel lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Aprovel varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, tomēr dažkārt paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā iespējams reibonis vai nogurums. Ja rodas šādi simptomi, Jums jārunā ar ārstu pirms mēģināt vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Aprovel satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesamība (piemēram, laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Aprovel satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Aprovel

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Lietošanas veids

Aprovel ir jāuzņem **iekšķīgi**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piem., glāzi ūdens). Aprovel var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Jums jācenšas lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Aprovel lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu**
Ieteicamā deva ir 150 mg vienreiz dienā. Ņemot vērā asinsspiediena atbildreakciju, vēlāk devu var palielināt līdz 300 mg (divas tabletes dienā) vienreiz dienā.
- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar nieru slimību**
Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar to saistītas nieru slimības ārstēšanai par balstdevu vēlams izmantot 300 mg (divas tabletes dienā) reizi dienā.

Ārsts var ieteikt lietot mazāku devu, īpaši sākot ārstēšanu atsevišķiem pacientiem, piemēram, cilvēkiem, kam veic **hemodialīzi**, vai **par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem**.

Maksimālā asinsspiediena pazeminošā iedarbība tiks sasniegta 4-6 nedēļās pēc ārstēšanas sākšanas.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Aprovel nedrīkst dot bērniem līdz 18 gadu vecumam. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Aprovel vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Aprovel

Ja nejauši izlaižat dienas devu, lietojiet tikai nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm nevēlamām blakusparādībām var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Tāpat kā lietojot līdzīgas zāles, retos gadījumos pacientiem, kas lieto irbesartānu, ziņots par alerģiskām ādas reakcijām (izsitumiem, nātreni), kā arī lokalizētu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu. Ja Jums parādās kāda no šīm reakcijām vai ir apgrūtināta elpošana, **pārtrauciet lietot Aprovel un nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Zemāk uzskaitīto nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts atbilstoši šādam iedalījumam:

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

Pacientiem, kurus ārstēja ar Aprovel, klīniskos pētījumos bieži novēroja šādas blakusparādības:

- Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens un 2. tipa cukura diabēts ar nieru slimību, asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu kālija līmeni.
- Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem): reibonis, slikta dūša/vemšana, nogurums un asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu enzīma (kreatīnkināzes enzīma) līmeni, pēc kura novērtē muskuļu un sirds darbību. Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar nieru slimību bieži novēroja arī šādas nevēlamās blakusparādības: reibonis, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, zems asinsspiediens, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, sāpes locītavās un muskuļos, samazināts proteīna (hemoglobīna) līmenis sarkanajās asinīs.
- Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem): paātrināta sirdsdarbība, pietvīkums, klepus, caureja, gremošanas traucējumi/grēmas, seksuālā disfunkcija (dzimumspējas traucējumi), sāpes krūtīs.
- Reti (var skart līdz pat 1 no 1 000 cilvēkiem): zarnu angioedēma: zarnu pietūkums ar tādiem simptomiem kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

Pēc Aprovel reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir: reibšanas sajūta, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi, troksnis ausīs, muskuļu krampji, sāpes locītavās un muskuļos, samazināts sarkano asinīs šūnu skaits (anēmija – simptomi var ietvert nogurumu, galvassāpes, elpas trūkumu slodzes laikā, reiboni un bālumu), samazināts trombocītu skaits, aknu darbības izmaiņas, palielināts kālija līmenis asinīs, pavājināta nieru darbība, sīko asinsvadu iekaisums galvenokārt ādā (stāvoklis pazīstams kā leukocitoklastisks vaskulīts), smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskais šoks) un zems cukura līmenis asinīs. Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Aprovel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Aprovel satur

- Aktīvā viela ir irbesartāns. Katra Aprovel 150 mg apvalkotā tablete satur 150 mg irbesartāna.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, silīcija dioksīds, magnija stearāts, titāna dioksīds, makrogols 3000, karnaubas vasks. Skatīt 2. punktu "Aprovel satur laktozi".

Aprovel ārējais izskats un iepakojums

Aprovel 150 mg apvalkotās tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, abpusēji izliektas, ovālas formas ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2872 otrā pusē.

Aprovel 150 mg apvalkotās tabletes tiek piegādātas blisteriepakojumos pa 14, 28, 30, 56, 84, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm. Ir arī pieejami vienas devas blisteriepakojumi pa 56 x 1 apvalkotai tabletei, kas paredzēti stacionāriem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Ražotājs:

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

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam
Aprovel 300 mg apvalkotās tabletes
irbesartanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Aprovel un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Aprovel lietošanas
3. Kā lietot Aprovel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aprovel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Aprovel un kādam nolūkam to lieto

Aprovel pieder pie zāļu grupas, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns-II ir viela, kas veidojas organismā un saistās ar asinsvados esošiem receptoriem, izraisot to sašaurināšanos un tādējādi paaugstinot asinsspiedienu. Aprovel novērš angiotensīna-II saistīšanos ar šiem receptoriem, ļaujot asinsvadiem atslābt, un pazemina asinsspiedienu. Aprovel palēnina nieru darbības vājināšanos pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu.

Aprovel lieto pieaugušajiem

- lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu (*esenciālu hipertensiju*),
- lai aizsargātu nieres pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu, 2. tipa cukura diabētu un laboratoriski pierādītu pavājinātu nieru darbību.

2. Kas Jums jāzina pirms Aprovel lietošanas

Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** pret irbesartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja esat **grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus**. (Labāk izvairīties no Aprovel lietošanas arī grūtniecības sākumā – skatīt sadaļu par grūtniecību),
- **ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi** un Jūs tiekat ārstēts ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Aprovel lietošanas konsultējieties ar ārstu un **ja kaut kas no zemāk minētā attiecas uz Jums:**

- ja Jums parādās **stipra vemšana vai caureja**,
- ja ir **nieru darbības traucējumi**,
- ja ir **sirds darbības traucējumi**,
- ja Jūs saņemat Aprovel sakarā ar **nieru slimību, kuru izraisījis cukura diabēts**. Šajā gadījumā ārsts var Jums veikt regulāri asins analīzes, īpaši, lai noteiktu kālija līmeni asinīs, ja nieru funkcija ir pavājināta,
- ja Jums attīstās **zems cukura līmenis asinīs** (simptomi var ietvert svīšanu, vājumu, izsalkuma sajūtu, reiboni, trīci, galvassāpes, pietvīkumu vai bālumu, nejutīgumu, ātru un spēcīgu sirdsdarbību), īpaši, ja Jums ārstē diabētu,
- ja Jums **paredzēta kāda operācija vai anestēzijas veikšana**,

- ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
 - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi,
 - aliskirēnu.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Ja pēc Aprovel lietošanas Jums rodas sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana vai caureja, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems par turpmāku ārstēšanu. Nepārtrauciet Aprovel lietošanu pēc saviem ieskatiem.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos”.

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Aprovel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet Aprovel nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo tā lietošana šajā laikā var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam (skatīt sadaļu par grūtniecību).

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo to drošums un efektivitāte nav pietiekami izpētīta.

Citas zāles un Aprovel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jūsu ārstam var būt nepieciešams mainīt Jūsu devu un/vai ievērot citus piesardzības pasākumus: ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā “Nelietojiet Aprovel šādos gadījumos” un “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Jums iespējams būs jāveic asinsanalīzes, ja Jūs lietojat:

- kāliju papildinošus preparātus,
- kāliju saturošus sāls aizstājējus,
- kāliju saudzējošus preparātus (piemēram, noteiktus diurētiskus),
- litiju saturošas zāles,
- repaglinīdu (zāles cukura līmeņa asinīs pazemināšanai).

Ja Jūs lietojat sāpes remdinošus līdzekļus, tā sauktos nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, irbesartāna efekts var pavājināties.

Aprovel kopā ar uzturu un dzērienu

Aprovel var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Jums obligāti jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums iestājusies (vai varētu iestāties) grūtniecība. Parasti ārsts Jums ieteiks pārtraukt Aprovel lietošanu pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz Jūs uzzināt, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, kā arī ieteiks Aprovel vietā lietot kādas citas zāles. Aprovel lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumā, bet to nedrīkst lietot pēc 3. grūtniecības mēneša, jo Aprovel lietošana pēc grūtniecības 3. mēneša var nodarīt būtisku kaitējumu Jūsu bērnam.

Barošana ar krūti

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Aprovel lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti. Ja vēlaties barot bērnu ar krūti, ārsts var Jums ordinēt citas zāles, īpaši, ja Jūsu bērns ir tikko piedzimis (jaundzimušais) vai dzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Aprovel varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, tomēr dažkārt paaugstināta asinsspiediena ārstēšanas laikā iespējams reibonis vai nogurums. Ja rodas šādi simptomi, Jums jārunā ar ārstu pirms mēģināt vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Aprovel satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesamība (piemēram, laktozes), pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Aprovel satur nātriju. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Aprovel

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Lietošanas veids

Aprovel ir jāuzņem **iekšķīgi**. Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu daudzumu šķidruma (piem., glāzi ūdens). Aprovel var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Jums jācenšas lietot dienas devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu Aprovel lietošanu, kamēr ārsts nav devis citus norādījumus.

- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu**
Ieteicamā deva ir 150 mg vienreiz dienā. Ņemot vērā asinsspiediena atbildreakciju, vēlāk devu var palielināt līdz 300 mg vienreiz dienā.
- **Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar nieru slimību**
Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar to saistītas nieru slimības ārstēšanai par balstdevu vēlams izmantot 300 mg reizi dienā.

Ārsts var ieteikt lietot mazāku devu, īpaši sākot ārstēšanu atsevišķiem pacientiem, piemēram, cilvēkiem, kam veic **hemodialīzi**, vai **par 75 gadiem vecākiem cilvēkiem**.

Maksimālā asinsspiedietu pazeminošā iedarbība tiks sasniegta 4-6 nedēļās pēc ārstēšanas sākšanas.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Aprovel nedrīkst dot bērniem līdz 18 gadu vecumam. Ja bērns norij dažas tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Aprovel vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņemat pārāk daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Aprovel

Ja nejauši izlaižat dienas devu, lietojiet tikai nākamo devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm nevēlamām blakusparādībām var būt nopietnas un to dēļ var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Tāpat kā lietojot līdzīgas zāles, retos gadījumos pacientiem, kas lieto irbesartānu, ziņots par alerģiskām ādas reakcijām (izsitumiem, nātreni), kā arī lokalizētu sejas, lūpu un/vai mēles pietūkumu. Ja Jums parādās kāda no šīm reakcijām vai ir apgrūtināta elpošana, **pārtrauciet lietot Aprovel un nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Zemāk uzskaitīto nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts atbilstoši šādam iedalījumam:

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

Pacientiem, kurus ārstēja ar Aprovel, klīniskos pētījumos bieži novēroja šādas blakusparādības:

- Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens un 2. tipa cukura diabēts ar nieru slimību, asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu kālija līmeni.
- Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem): reibonis, slikta dūša/vemšana, nogurums un asinsanalīzes var uzrādīt palielinātu enzīma (kreatīnkināzes enzīma) līmeni, pēc kura novērtē muskuļu un sirds darbību. Pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu un 2. tipa cukura diabētu ar nieru slimību bieži novēroja arī šādas nevēlamās blakusparādības: reibonis, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, zems asinsspiediens, ceļoties stāvus no guļus vai sēdus stāvokļa, sāpes locītavās un muskuļos, samazināts proteīna (hemoglobīna) līmenis sarkanajās asinīs.
- Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem): paātrināta sirdsdarbība, pietvīkums, klepus, caureja, gremošanas traucējumi/grēmas, seksuālā disfunkcija (dzimumspējas traucējumi), sāpes krūtīs.
- Reti (var skart līdz pat 1 no 1 000 cilvēkiem): zarnu angiodēma: zarnu pietūkums ar tādiem simptomiem kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

Pēc Aprovel reģistrācijas tika novērotas dažas nevēlamas blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības, kuru biežums nav zināms, ir: reibšanas sajūta, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi, troksnis ausīs, muskuļu krampji, sāpes locītavās un muskuļos, samazināts sarkano asinīs šūnu skaits (anēmija – simptomi var ietvert nogurumu, galvassāpes, elpas trūkumu slodzes laikā, reiboni un bālumu), samazināts trombocītu skaits, aknu darbības izmaiņas, palielināts kālija līmenis asinīs, pavājināta nieru darbība, sīko asinsvadu iekaisums galvenokārt ādā (stāvoklis pazīstams kā leukocitoklastisks vaskulīts), smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskais šoks) un zems cukura līmenis asinīs. Retāk ziņots arī par dzelti (ādas un/vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Aprovel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Aprovel satur

- Aktīvā viela ir irbesartāns. Katra Aprovel 300 mg apvalkotā tablete satur 300 mg irbesartāna.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, silīcija dioksīds, magnija stearāts, titāna dioksīds, makrogols 3000, karnaubas vasks. Skatīt 2. punktu "Aprovel satur laktozi".

Aprovel ārējais izskats un iepakojums

Aprovel 300 mg apvalkotās tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, abpusēji izliektas, ovālas formas ar sirdsveida iespaidumu vienā pusē un numuru 2873 otrā pusē.

Aprovel 300 mg apvalkotās tabletes tiek piegādātas blisteriepakojumos pa 14, 28, 30, 56, 84, 90 vai 98 apvalkotām tabletēm. Ir arī pieejami vienas devas blisteriepakojumi pa 56 x 1 apvalkotai tabletei, kas paredzēti stacionāriem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Ražotājs:

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

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>