

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan BMS 75 mg tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tabletit sisältävät 75 mg irbesartaania.

Apuaine: 15,37 mg laktoosimonohydraattia/tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Munuaistaudin hoito aikuistyyppin diabetesta sairastavilla hypertensiivisillä potilailla muun verenpainelääkityksen osana (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

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

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

Vanhukset: vaikka 75 mg:n annosta tulee harkita aloitettaessa hoito yli 75-vuotiaille potilaille, annosta ei yleensä tarvitse vanhuksilla muuttaa.

Lapsipotilaat: Irbesartaanin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Laktoosi: tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyshäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

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

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

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

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

Imetys:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

Tutkimukset:

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

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

Sydän:

Melko harvinaiset: takykardia

Hermosto:

Yleiset: huimaus, ortostaattinen huimaus*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinaiset: yskä

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: pahoinvointi/oksentelu
Melko harvinaiset: ripuli, dyspepsia/närästys

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: lihas- ja luustokipu*

Verisuonisto:

Yleiset: Ortostaattinen hypotensio*
Melko harvinaiset: punastuminen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: väsymys
Melko harvinaiset: rintakipu

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: sukupuolitoimintojen häiriöt

Irbesartaanin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia; ne on saatu spontaaneista raporteista, ja siksi näiden haittavaikutusten esiintymistiheyksiä ei tunneta:

Hermosto:

Päänsärky

Kuulo ja tasapainoelin:

Tinnitus

Ruoansulatuselimistö:

Makuaistin häiriöt

Munuaiset ja virtsatiет:

Munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Iho ja ihonalainen kudος:

Leukosytoklastinen vaskuliitti

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Nivelsärky, lihassärky (joissakin tapauksissa tähän on liittynyt kohonnut plasman kreatiinikinaasi), lihaskouristukset

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Hyperkalemia

Immuunijärjestelmä:

Yliherkkyysoireet, kuten angioödeema, ihottuma, nokkosihottuma

Maksa ja sappi:

Maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi: Irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini-II-reseptorin (tyyppi AT₁) antagonistit. Se todennäköisesti estää angiotensiini-II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini-II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini-II (AT₁)-reseptoreiden selektiivinen antagonismi nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini-II-tasoa

sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla. Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi-II), entsyymiä, joka saa aikaan angiotensiini-II:n muodostusta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiiviseksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse vaikuttaakseen metabolista aktivaatiota.

Kliininen teho:

Hypertensio

Irbesartaani alentaa verenpainetta vaikuttamatta juuri lainkaan sydämen syketiheyteen. Verenpaine alenee annosriippuvaisesti kerran päivässä annosteltuna ja näyttää tasoittuvan yli 300 mg:n annoksilla. 150-300 mg:n annokset kerran päivässä annettuna laskevat makuulla tai istuen mitattua verenpainetta (esim. 24 tuntia annostuksen jälkeen) keskimäärin 8-13/5-8 mmHg (systolinen/diastolinen) enemmän kuin lumelääke. Valmisteen verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 3-6 tunnissa annostelusta ja verenpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia. 24 tunnin kuluttua verenpaineen lasku oli suositelluilla annoksilla 60-70% vastaavasta 3-6 tunnin kohdalla saavutetusta diastolisesta ja systolisesta enimmäisvasteesta. 150 mg:n annos kerran päivässä annettuna sai aikaan samanlaisen 24 tunnin vasteen kuin sama kokonaisannos kaksi kertaa päivässä annettuna. Irbesartan BMSin verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa 1-2 viikon kuluttua ja maksimivaikutus 4-6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Verenpainetta alentavat vaikutukset säilyvät pitkäaikaishoidossa. Hoidon lopettamisen jälkeen verenpaine palautuu asteittain lähtötasoon. Rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu. Irbesartaanin ja tiatsidityyppisten diureettien verenpainetta alentavat vaikutukset ovat additiivisia. Potilailla, joilla verenpaine ei ole irbesartaanilla yksinään riittävästi hallinnassa, pienen hydroklooritiatsidiannoksen (12,5 mg) liittäminen irbesartaaniin kerran päivässä laskee verenpainetta edelleen 7-10/3-6 mmHg (systolinen/diastolinen) lumelääkkeeseen verrattuna. Ikä tai sukupuoli eivät vaikuta Irbesartan BMSin tehoon. Kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä mustaihoisilla verenpainepotilailla saavutetaan irbesartaanimonoterapialla huomattavasti pienempi vaste. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen kanssa (esim. 12,5 mg päivässä), antihypertensiivinen vaste on mustaihoisilla potilailla lähes sama kuin valkoihoisilla potilailla. Irbesartaanilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta seerumin virtsahappoon tai virtsan virtsahapon eritykseen.

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

Hypertensio ja aikuistyyppin diabetes, johon liittyy munuaistauti

IDNT-tutkimus (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) osoittaa, että irbesartaani hidastaa munuaistaudin etenemistä potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria. IDNT oli kontrolloitu kaksoissokkometelmällä tehty sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus, jossa verrattiin Irbesartan BMS-valmistetta, amlodipiinia ja lumevalmistetta. Pitkäaikaisen (keskiarvo 2,6 vuotta) Irbesartan BMS-hoidon vaikutuksia munuaistaudin etenemiseen ja kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) tutkittiin 1715 hypertensiivisellä potilaalla, joilla oli aikuistyyppin diabetes, proteinuria ≥ 900 mg/vrk ja seerumin kreatiniini 1,0-3,0 mg/dl. Potilaille annettiin Irbesartan BMS-valmistetta 75 mg:sta ylläpitoannokseen 300 mg, amlodipiinia 2,5-10 mg tai lumevalmistetta sietokyvyn mukaan. Kaikissa hoitoryhmissä potilaat saivat yleensä 2-4 verenpainelääkettä (esim.

diureetteja, beetasalpaajia, alfasalpaajia), jotta tavoiteverenpaine $\leq 135/85$ mmHg saavutettiin tai systolinen verenpaine laski 10 mmHg lähtöarvon ollessa > 160 mmHg. Tämän tavoiteverenpaineen saavutti 60% lumeryhmän potilaista ja 76% irbesartaaniryhmän ja 78% amlodipiiniryhmän potilaista. Irbesartaani pienensi merkitsevästi suhteellista riskiä primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan (seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen, terminaalivaiheinen munuaissairaus tai kokonaiskuolleisuus) osalta. Noin 33% irbesartaaniryhmän potilaista saavutti primaarisen yhdistetyn renaalisen päätemuuttujan, kun vastaava luku lumeryhmässä oli 39% ja amlodipiiniryhmässä 41% [suhteellinen riski pieneni 20% lumeeseen verrattuna ($p = 0,024$) ja 23% amlodipiiniin verrattuna ($p = 0,006$)]. Kun primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisiä komponentteja analysoitiin erikseen, ei havaittu vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen, mutta terminaalivaiheisen munuaissairauden vähenemisessä havaittiin positiivinen suuntaus ja seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen väheni merkitsevästi.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annosteltu irbesartaani imeytyy hyvin: tutkimusten mukaan absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60-80 prosenttia. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta merkitsevästi irbesartaanin biologiseen hyötyosuuteen. Valmiste sitoutuu plasman proteiineihin noin 96%:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Jakautumistilavuus on 53-93 litraa. ^{14}C -merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80-85% kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6%). *In vitro*-tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymin, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymin CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi munuaisten vajaatoiminta- tai hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

14 tabletin pakkaukset: 1 läpipainoliуска, jossa 14 tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä
28 tabletin pakkaukset: 2 läpipainoliuksia, joissa 14 tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä
56 tabletin pakkaukset: 4 läpipainoliuksia, joissa 14 tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä
98 tabletin pakkaukset: 7 läpipainoliuksia, joissa 14 tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä
56 x 1 tabletin pakkaukset: 7 läpipainoliuksia, joissa kussakin 8 x 1 tablettia yksittäispakattuina
PVC/PVDC/alumiinilevyssä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/375/001-005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19. tammikuuta 2007

Viimeisin uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan BMS 150 mg tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tabletit sisältävät 150 mg irbesartaania.

Apuaine: 30,75 mg laktoosimonohydraattia/tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Munuaistaudin hoito aikuistyyppin diabetesta sairastavilla hypertensiivisillä potilailla muun verenpainelääkityksen osana (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

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

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

Vanhukset: vaikka 75 mg:n annosta tulee harkita aloitettaessa hoito yli 75-vuotiaille potilaille, annosta ei yleensä tarvitse vanhuksilla muuttaa.

Lapsipotilaat: Irbesartaanin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Laktoosi: tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyshäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

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

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

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

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

Imetys:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

Tutkimukset:

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

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

Sydän:

Melko harvinaiset: takykardia

Hermosto:

Yleiset: huimaus, ortostaattinen huimaus*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinaiset: yskä

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: pahoinvointi/oksentelu

Melko harvinaiset: ripuli, dyspepsia/närästys

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: lihas- ja luustokipu*

Verisuonisto:

Yleiset: Ortostaattinen hypotensio*

Melko harvinaiset: punastuminen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: väsymys

Melko harvinaiset: rintakipu

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: sukupuolitoimintojen häiriöt

Irbesartaanin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia; ne on saatu spontaaneista raporteista, ja siksi näiden haittavaikutusten esiintymistiheyksiä ei tunneta:

Hermosto:

Päänsärky

Kuulo ja tasapainoelin:

Tinnitus

Ruoansulatuselimistö:

Makuaistin häiriöt

Munuaiset ja virtsatie:

Munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Iho ja ihonalainen kudokset:

Leukosytoklastinen vaskuliitti

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Nivelsärky, lihassärky (joissakin tapauksissa tähän on liittynyt kohonnut plasman kreatiinikinaasi), lihaskouristukset

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Hyperkalemia

Immuunijärjestelmä:

Yliherkkyysoireet, kuten angioödeema, ihottuma, nokkosihottuma

Maksa ja sappi:

Maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi: Irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini-II-reseptorin (tyyppi AT₁) antagonistit. Se todennäköisesti estää angiotensiini-II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini-II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini-II (AT₁)-reseptoreiden selektiivinen antagonismi nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini-II-tasoa

sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla. Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi-II), entsyymiä, joka saa aikaan angiotensiini-II:n muodostusta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiiviseksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse vaikuttaakseen metabolista aktivaatiota.

Kliininen teho:

Hypertensio

Irbesartaani alentaa verenpainetta vaikuttamatta juuri lainkaan sydämen syketiheyteen. Verenpaine alenee annosriippuvaisesti kerran päivässä annosteltuna ja näyttää tasoittuvan yli 300 mg:n annoksilla. 150-300 mg:n annokset kerran päivässä annettuna laskevat makuulla tai istuen mitattua verenpainetta (esim. 24 tuntia annostuksen jälkeen) keskimäärin 8-13/5-8 mmHg (systolinen/diastolinen) enemmän kuin lumelääke. Valmisteen verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 3-6 tunnissa annostelusta ja verenpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia. 24 tunnin kuluttua verenpaineen lasku oli suositelluilla annoksilla 60-70% vastaavasta 3-6 tunnin kohdalla saavutetusta diastolisesta ja systolisesta enimmäisvasteesta. 150 mg:n annos kerran päivässä annettuna sai aikaan samanlaisen 24 tunnin vasteen kuin sama kokonaisannos kaksi kertaa päivässä annettuna. Irbesartan BMSin verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa 1-2 viikon kuluttua ja maksimivaikutus 4-6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Verenpainetta alentavat vaikutukset säilyvät pitkäaikaishoidossa. Hoidon lopettamisen jälkeen verenpaine palautuu asteittain lähtötasoon. Rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu. Irbesartaanin ja tiatsidityyppisten diureettien verenpainetta alentavat vaikutukset ovat additiivisia. Potilailla, joilla verenpaine ei ole irbesartaanilla yksinään riittävästi hallinnassa, pienen hydroklooritiatsidiannoksen (12,5 mg) liittäminen irbesartaaniin kerran päivässä laskee verenpainetta edelleen 7-10/3-6 mmHg (systolinen/diastolinen) lumelääkkeeseen verrattuna. Ikä tai sukupuoli eivät vaikuta Irbesartan BMSin tehoon. Kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä mustaihoisilla verenpainepotilailla saavutetaan irbesartaanimonoterapialla huomattavasti pienempi vaste. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen kanssa (esim. 12,5 mg päivässä), antihypertensiivinen vaste on mustaihoisilla potilailla lähes sama kuin valkoihoisilla potilailla. Irbesartaanilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta seerumin virtsahappoon tai virtsan virtsahapon eritykseen.

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

Hypertensio ja aikuistyyppin diabetes, johon liittyy munuaistauti

IDNT-tutkimus (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) osoittaa, että irbesartaani hidastaa munuaistaudin etenemistä potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria. IDNT oli kontrolloitu kaksoissokkimenetelmällä tehty sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus, jossa verrattiin Irbesartan BMS-valmistetta, amlodipiinia ja lumevalmistetta. Pitkäaikaisen (keskiarvo 2,6 vuotta) Irbesartan BMS-hoidon vaikutuksia munuaistaudin etenemiseen ja kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) tutkittiin 1715 hypertensiivisellä potilaalla, joilla oli aikuistyyppin diabetes, proteinuria ≥ 900 mg/vrk ja seerumin kreatiniini 1,0-3,0 mg/dl. Potilaille annettiin Irbesartan BMS-valmistetta 75 mg:sta ylläpitoannokseen 300 mg, amlodipiinia 2,5-10 mg tai lumevalmistetta sietokyvyn mukaan. Kaikissa hoitoryhmissä potilaat saivat yleensä 2-4 verenpainelääkettä (esim.

diureetteja, beetasalpaajia, alfasalpaajia), jotta tavoiteverenpaine $\leq 135/85$ mmHg saavutettiin tai systolinen verenpaine laski 10 mmHg lähtöarvon ollessa > 160 mmHg. Tämän tavoiteverenpaineen saavutti 60% lumeryhmän potilaista ja 76% irbesartaaniryhmän ja 78% amlodipiiniryhmän potilaista. Irbesartaani pienensi merkitsevästi suhteellista riskiä primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan (seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen, terminaalivaiheinen munuaissairaus tai kokonaiskuolleisuus) osalta. Noin 33% irbesartaaniryhmän potilaista saavutti primaarisen yhdistetyn renaalisen päätemuuttujan, kun vastaava luku lumeryhmässä oli 39% ja amlodipiiniryhmässä 41% [suhteellinen riski pieneni 20% lumeeseen verrattuna ($p = 0,024$) ja 23% amlodipiiniin verrattuna ($p = 0,006$)]. Kun primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisiä komponentteja analysoitiin erikseen, ei havaittu vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen, mutta terminaalivaiheisen munuaissairauden vähenemisessä havaittiin positiivinen suuntaus ja seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen väheni merkitsevästi.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annosteltu irbesartaani imeytyy hyvin: tutkimusten mukaan absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60-80 prosenttia. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta merkitsevästi irbesartaanin biologiseen hyötyosuuteen. Valmiste sitoutuu plasman proteiineihin noin 96%:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Jakautumistilavuus on 53-93 litraa. ^{14}C -merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80-85% kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6%). *In vitro*-tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymin, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymin CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi munuaisten vajaatoiminta- tai hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

14 tabletin pakkaukset: 1 läpipainoliуска, jossa 14 tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä
28 tabletin pakkaukset: 2 läpipainoliuksia, joissa 14 tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä
56 tabletin pakkaukset: 4 läpipainoliuksia, joissa 14 tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä
98 tabletin pakkaukset: 7 läpipainoliuksia, joissa 14 tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä
56 x 1 tabletin pakkaukset: 7 läpipainoliuksia, joissa kussakin 8 x 1 tablettia yksittäispakattuina
PVC/PVDC/alumiinilevyssä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/375/006-010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19. tammikuuta 2007

Viimeisin uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan BMS 300 mg tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tabletit sisältävät 300 mg irbesartaania.

Apuaine: 61,50 mg laktoosimonohydraattia/tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Munuaistaudin hoito aikuistyyppin diabetesta sairastavilla hypertensiivisillä potilailla muun verenpainelääkityksen osana (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

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

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

Vanhukset: vaikka 75 mg:n annosta tulee harkita aloitettaessa hoito yli 75-vuotiaille potilaille, annosta ei yleensä tarvitse vanhuksilla muuttaa.

Lapsipotilaat: Irbesartaanin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Laktoosi: tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyshäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

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

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

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

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

Imetys:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

Tutkimukset:

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

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

Sydän:

Melko harvinaiset: takykardia

Hermosto:

Yleiset: huimaus, ortostaattinen huimaus*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsinat

Melko harvinaiset: yskä

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: pahoinvointi/oksentelu

Melko harvinaiset: ripuli, dyspepsia/närästys

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: lihas- ja luustokipu*

Verisuonisto:

Yleiset: Ortostaattinen hypotensio*

Melko harvinaiset: punastuminen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: väsymys

Melko harvinaiset: rintakipu

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: sukupuolitoimintojen häiriöt

Irbesartaanin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia; ne on saatu spontaaneista raporteista, ja siksi näiden haittavaikutusten esiintymistiheyksiä ei tunneta:

Hermosto:

Päänsärky

Kuulo ja tasapainoelin:

Tinnitus

Ruoansulatuselimistö:

Makuaistin häiriöt

Munuaiset ja virtsatiет:

Munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Iho ja ihonalainen kudος:

Leukosytoklastinen vaskuliitti

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Nivelsärky, lihassärky (joissakin tapauksissa tähän on liittynyt kohonnut plasman kreatiinikinaasi), lihaskouristukset

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Hyperkalemia

Immuunijärjestelmä:

Yliherkkyyssreaktiot, kuten angioödeema, ihottuma, nokkosihottuma

Maksa ja sappi:

Maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi: Irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini-II-reseptorin (tyyppi AT₁) antagonistit. Se todennäköisesti estää angiotensiini-II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini-II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini-II (AT₁)-reseptoreiden selektiivinen antagonismi nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini-II-tasoa

sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla. Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi-II), entsyymiä, joka saa aikaan angiotensiini-II:n muodostusta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse vaikuttaakseen metabolista aktivaatiota.

Kliininen teho:

Hypertensio

Irbesartaani alentaa verenpainetta vaikuttamatta juuri lainkaan sydämen syketiheyteen. Verenpaine alenee annosriippuvaisesti kerran päivässä annosteltuna ja näyttää tasoittuvan yli 300 mg:n annoksilla. 150-300 mg:n annokset kerran päivässä annettuna laskevat makuulla tai istuen mitattua verenpainetta (esim. 24 tuntia annostuksen jälkeen) keskimäärin 8-13/5-8 mmHg (systolinen/diastolinen) enemmän kuin lumelääke. Valmisteen verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 3-6 tunnissa annostelusta ja verenpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia. 24 tunnin kuluttua verenpaineen lasku oli suositelluilla annoksilla 60-70% vastaavasta 3-6 tunnin kohdalla saavutetusta diastolisesta ja systolisesta enimmäisvasteesta. 150 mg:n annos kerran päivässä annettuna sai aikaan samanlaisen 24 tunnin vasteen kuin sama kokonaisannos kaksi kertaa päivässä annettuna. Irbesartan BMSin verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa 1-2 viikon kuluttua ja maksimivaikutus 4-6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Verenpainetta alentavat vaikutukset säilyvät pitkäaikaishoidossa. Hoidon lopettamisen jälkeen verenpaine palautuu asteittain lähtötasoon. Rebound-vaikutusta verenpaineeseen ei ole havaittu. Irbesartaanin ja tiatsidityyppisten diureettien verenpainetta alentavat vaikutukset ovat additiivisia. Potilailla, joilla verenpaine ei ole irbesartaanilla yksinään riittävästi hallinnassa, pienen hydroklooritiatsidiannoksen (12,5 mg) liittäminen irbesartaaniin kerran päivässä laskee verenpainetta edelleen 7-10/3-6 mmHg (systolinen/diastolinen) lumelääkkeeseen verrattuna. Ikä tai sukupuoli eivät vaikuta Irbesartan BMSin tehoon. Kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä mustaihoisilla verenpainepotilailla saavutetaan irbesartaanimonoterapialla huomattavasti pienempi vaste. Kun irbesartaania annetaan samanaikaisesti pienen hydroklooritiatsidiannoksen kanssa (esim. 12,5 mg päivässä), antihypertensiivinen vaste on mustaihoisilla potilailla lähes sama kuin valkoihoisilla potilailla. Irbesartaanilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta seerumin virtsahappoon tai virtsan virtsahapon eritykseen.

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

Hypertensio ja aikuistyyppin diabetes, johon liittyy munuaistauti

IDNT-tutkimus (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) osoittaa, että irbesartaani hidastaa munuaistaudin etenemistä potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria. IDNT oli kontrolloitu kaksoissokkimenetelmällä tehty sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus, jossa verrattiin Irbesartan BMS-valmistetta, amlodipiinia ja lumevalmistetta. Pitkäaikaisen (keskiarvo 2,6 vuotta) Irbesartan BMS-hoidon vaikutuksia munuaistaudin etenemiseen ja kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) tutkittiin 1715 hypertensiivisellä potilaalla, joilla oli aikuistyyppin diabetes, proteinuria ≥ 900 mg/vrk ja seerumin kreatiiniini 1,0-3,0 mg/dl. Potilaille annettiin Irbesartan BMS-valmistetta 75 mg:sta ylläpitoannokseen 300 mg, amlodipiinia 2,5-10 mg tai lumevalmistetta sietokyvyn mukaan. Kaikissa hoitoryhmissä potilaat saivat yleensä 2-4 verenpainelääkettä (esim.

diureetteja, beetasalpaajia, alfasalpaajia), jotta tavoiteverenpaine $\leq 135/85$ mmHg saavutettiin tai systolinen verenpaine laski 10 mmHg lähtöarvon ollessa > 160 mmHg. Tämän tavoiteverenpaineen saavutti 60% lumeryhmän potilaista ja 76% irbesartaaniryhmän ja 78% amlodipiiniryhmän potilaista. Irbesartaani pienensi merkitsevästi suhteellista riskiä primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan (seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen, terminaalivaiheinen munuaissairaus tai kokonaiskuolleisuus) osalta. Noin 33% irbesartaaniryhmän potilaista saavutti primaarisen yhdistetyn renaalisen päätemuuttujan, kun vastaava luku lumeryhmässä oli 39% ja amlodipiiniryhmässä 41% [suhteellinen riski pieneni 20% lumeeseen verrattuna ($p = 0,024$) ja 23% amlodipiiniin verrattuna ($p = 0,006$)]. Kun primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisiä komponentteja analysoitiin erikseen, ei havaittu vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen, mutta terminaalivaiheisen munuaissairauden vähenemisessä havaittiin positiivinen suuntaus ja seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen väheni merkitsevästi.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annosteltu irbesartaani imeytyy hyvin: tutkimusten mukaan absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60-80 prosenttia. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta merkitsevästi irbesartaanin biologiseen hyötyosuuteen. Valmiste sitoutuu plasman proteiineihin noin 96%:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Jakautumistilavuus on 53-93 litraa. ^{14}C -merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80-85% kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6%). *In vitro*-tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymin, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymin CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi munuaisten vajaatoiminta- tai hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

14 tabletin pakkaukset: 1 läpipainoliуска, jossa 14 tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä
28 tabletin pakkaukset: 2 läpipainoliuksia, joissa 14 tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä
56 tabletin pakkaukset: 4 läpipainoliuksia, joissa 14 tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä
98 tabletin pakkaukset: 7 läpipainoliuksia, joissa 14 tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä
56 x 1 tabletin pakkaukset: 7 läpipainoliuksia, joissa kussakin 8 x 1 tablettia yksittäispakattuina
PVC/PVDC/alumiinilevyssä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/375/011-015

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19. tammikuuta 2007

Viimeisin uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan BMS 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg irbesartaania.

Apuaine: 25,50 mg laktoosimonohydraattia / kalvopäällysteinen tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Munuaistaudin hoito aikuistyyppin diabetesta sairastavilla hypertensiivisillä potilailla muun verenpainelääkityksen osana (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

Hypertensiivisille aikuistyyppin diabetesta sairastaville potilaille irbesartaanihoito aloitetaan annostuksella 150 mg kerran päivässä, ja annostus nostetaan vähitellen 300 mg:aan kerran päivässä, joka on suositeltu ylläpitoannostus munuaistaudin hoidossa. Irbesartan BMS-valmisteen suotuista munuaisvaikutusta hypertensiivisten aikuistyyppin diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa perustuu tutkimuksiin, joissa irbesartaania annettiin tarvittaessa muun verenpainelääkityksen lisänä tavoiteverenpaineen saavuttamiseksi (ks. kohta 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta: annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysipotilaille tulisi harkita pienempää aloitusannosta (75 mg) (ks. kohta 4.4).

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

Vanhuks: vaikka 75 mg:n annosta tulee harkita aloitettaessa hoito yli 75-vuotiaille potilaille, annosta ei yleensä tarvitse vanhuksilla muuttaa.

Lapsipotilaat: Irbesartaanin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Laktoosi: tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyshäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

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

tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

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

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

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

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

Imetys:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

Tutkimukset:

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

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

Sydän:

Melko harvinaiset: takykardia

Hermosto:

Yleiset: huimaus, ortostaattinen huimaus*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsinat

Melko harvinaiset: yskä

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: pahoinvointi/oksentelu
Melko harvinaiset: ripuli, dyspepsia/närästys

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: lihas- ja luustokipu*

Verisuonisto:

Yleiset: Ortostaattinen hypotensio*
Melko harvinaiset: punastuminen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: väsymys
Melko harvinaiset: rintakipu

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: sukupuolitoimintojen häiriöt

Irbesartaanin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia; ne on saatu spontaaneista raporteista, ja siksi näiden haittavaikutusten esiintymistiheyksiä ei tunneta:

Hermosto:

Päänsärky

Kuulo ja tasapainoelin:

Tinnitus

Ruoansulatuselimistö:

Makuaistin häiriöt

Munuaiset ja virtsatie:

Munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Iho ja ihonalainen kudokset:

Erittäin harvinaiset: leukosytoklastinen vaskuliitti

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Nivelsärky, lihassärky (joissakin tapauksissa tähän on liittynyt kohonnut plasman kreatiinikinaasi), lihaskouristukset

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Hyperkalemia

Immuunijärjestelmä:

Yliherkkyysoireet, kuten angioödeema, ihottuma, nokkosihottuma

Maksa ja sappi:

Maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi: Irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini-II-reseptorin (tyyppi AT₁) antagonistit. Se todennäköisesti estää angiotensiini-II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini-II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini-II (AT₁)-reseptoreiden selektiivinen antagonismi nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini-II-tasoa

sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla. Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi-II), entsyymiä, joka saa aikaan angiotensiini-II:n muodostusta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiiviseksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse vaikuttaakseen metabolista aktivaatiota.

Kliininen teho:

Hypertensio

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

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

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

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

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

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

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

Hypertensio ja aikuistyyppin diabetes, johon liittyy munuaistauti

IDNT-tutkimus (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) osoittaa, että irbesartaani hidastaa munuaistaudin etenemistä potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria. IDNT oli kontrolloitu kaksoissokkomenetelmällä tehty sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus, jossa verrattiin Irbesartan BMS-valmistetta, amlodipiinia ja lumevalmistetta. Pitkäaikaisen (keskiarvo 2,6 vuotta) Irbesartan BMS-hoidon vaikutuksia munuaistaudin etenemiseen ja kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) tutkittiin 1715 hypertensiivisellä potilaalla, joilla oli aikuistyyppin diabetes, proteinuria ≥ 900 mg/vrk ja seerumin kreatiniini 1,0-3,0 mg/dl. Potilaille annettiin Irbesartan BMS-valmistetta 75 mg:sta ylläpitoannokseen 300 mg, amlodipiinia 2,5-10 mg tai lumevalmistetta

sietokyvyn mukaan. Kaikissa hoitoryhmissä potilaat saivat yleensä 2-4 verenvainelääkettä (esim. diureetteja, beetasalpaajia, alfasalpaajia), jotta tavoiteverenpaine $\leq 135/85$ mmHg saavutettiin tai systolinen verenpaine laski 10 mmHg lähtöarvon ollessa > 160 mmHg. Tämän tavoiteverenpaineen saavutti 60% lumeryhmän potilaista ja 76% irbesartaaniryhmän ja 78% amlodipiiniryhmän potilaista. Irbesartaani pienensi merkitsevästi suhteellista riskiä primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan (seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen, terminaalivaiheinen munuaissairaus tai kokonaiskuolleisuus) osalta. Noin 33% irbesartaaniryhmän potilaista saavutti primaarisen yhdistetyn renaalisen päätemuuttujan, kun vastaava luku lumeryhmässä oli 39% ja amlodipiiniryhmässä 41% [suhteellinen riski pieneni 20% lumeeseen verrattuna ($p = 0,024$) ja 23% amlodipiiniin verrattuna ($p = 0,006$)]. Kun primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisiä komponentteja analysoitiin erikseen, ei havaittu vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen, mutta terminaalivaiheisen munuaissairauden vähenemisessä havaittiin positiivinen suuntaus ja seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen väheni merkitsevästi.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annosteltu irbesartaani imeytyy hyvin: tutkimusten mukaan absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60-80 prosenttia. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta merkitsevästi irbesartaanin biologiseen hyötyosuuteen. Valmiste sitoutuu plasman proteiineihin noin 96%:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Jakautumistilavuus on 53-93 litraa. ^{14}C -merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80-85% kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6%). *In vitro*-

tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymien, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymien CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi munuaisten vajaatoiminta- tai hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa. Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaneilla havaittiin keskenmenoa tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka

aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kanilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
kroskarmelloosinatrium
hypromelloosi
piidioksidi
magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

laktoosimonohydraatti
hypromelloosi
titaanidioksidi
makrogoli 3000
karnaubavaha.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

14 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 1 läpipainoliuskassa, jossa 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

28 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 2 läpipainoliuskassa, joissa 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

56 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 4 läpipainoliuskassa, joissa 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

84 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 6 läpipainoliuskassa, joissa 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

98 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 7 läpipainoliuskassa, joissa 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

56 x 1 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 7 läpipainoliuskassa, joissa kussakin

8 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakattuina PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/375/016-021

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19. tammikuuta 2007
Viimeisin uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan BMS 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg irbesartaania.

Apuaine: 51,00 mg laktoosimonohydraattia / kalvopäällysteinen tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Munuaistaudin hoito aikuistyyppin diabetesta sairastavilla hypertensiivisillä potilailla muun verenpainelääkityksen osana (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

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

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

Vanhuks: vaikka 75 mg:n annosta tulee harkita aloitettaessa hoito yli 75-vuotiaille potilaille, annosta ei yleensä tarvitse vanhuksilla muuttaa.

Lapsipotilaat: Irbesartaanin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Laktoosi: tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyshäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

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

tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

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

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

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

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

Imetys:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

Tutkimukset:

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

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

Sydän:

Melko harvinaiset: takykardia

Hermosto:

Yleiset: huimaus, ortostaattinen huimaus*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinaiset: yskä

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: pahoinvointi/oksentelu
Melko harvinaiset: ripuli, dyspepsia/närästys

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: lihas- ja luustokipu*

Verisuonisto:

Yleiset: Ortostaattinen hypotensio*
Melko harvinaiset: punastuminen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: väsymys
Melko harvinaiset: rintakipu

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: sukupuolitoimintojen häiriöt

Irbesartaanin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia; ne on saatu spontaaneista raporteista, ja siksi näiden haittavaikutusten esiintymistiheyksiä ei tunneta:

Hermosto:

Päänsärky

Kuulo ja tasapainoelin:

Tinnitus

Ruoansulatuselimistö:

Makuaistin häiriöt

Munuaiset ja virtsatiet:

Munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Iho ja ihonalainen kudokset:

Erittäin harvinaiset: leukosytoklastinen vaskuliitti

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Nivelsärky, lihassärky (joissakin tapauksissa tähän on liittynyt kohonnut plasman kreatiinikinaasi), lihaskouristukset

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Hyperkalemia

Immuunijärjestelmä:

Yliherkkyysoireet, kuten angioödeema, ihottuma, nokkosihottuma

Maksa ja sappi:

Maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi: Irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini-II-reseptorin (tyyppi AT₁) antagonistit. Se todennäköisesti estää angiotensiini-II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini-II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini-II (AT₁)-reseptoreiden selektiivinen antagonismi nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini-II-tasoa

sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla. Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi-II), entsyymiä, joka saa aikaan angiotensiini-II:n muodostusta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiiviseksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse vaikuttaakseen metabolista aktivaatiota.

Kliininen teho:

Hypertensio

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

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

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

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

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

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

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

Hypertensio ja aikuistyyppin diabetes, johon liittyy munuaistauti

IDNT-tutkimus (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) osoittaa, että irbesartaani hidastaa munuaistaudin etenemistä potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria. IDNT oli kontrolloitu kaksoissokkimenetelmällä tehty sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus, jossa verrattiin Irbesartan BMS-valmistetta, amlodipiinia ja lumevalmistetta. Pitkäaikaisen (keskiarvo 2,6 vuotta) Irbesartan BMS-hoidon vaikutuksia munuaistaudin etenemiseen ja kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) tutkittiin 1715 hypertensiivisellä potilaalla, joilla oli aikuistyyppin diabetes, proteinuria ≥ 900 mg/vrk ja seerumin kreatiniini 1,0-3,0 mg/dl. Potilaille annettiin Irbesartan BMS-valmistetta 75 mg:sta ylläpitoannokseen 300 mg, amlodipiinia 2,5-10 mg tai lumevalmistetta

sietokyvyn mukaan. Kaikissa hoitoryhmissä potilaat saivat yleensä 2-4 verenvainelääkettä (esim. diureetteja, beetasalpaajia, alfasalpaajia), jotta tavoiteverenpaine $\leq 135/85$ mmHg saavutettiin tai systolinen verenpaine laski 10 mmHg lähtöarvon ollessa > 160 mmHg. Tämän tavoiteverenpaineen saavutti 60% lumeryhmän potilaista ja 76% irbesartaaniryhmän ja 78% amlodipiiniryhmän potilaista. Irbesartaani pienensi merkitsevästi suhteellista riskiä primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan (seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen, terminaalivaiheinen munuaissairaus tai kokonaiskuolleisuus) osalta. Noin 33% irbesartaaniryhmän potilaista saavutti primaarisen yhdistetyn renaalisen päätemuuttujan, kun vastaava luku lumeryhmässä oli 39% ja amlodipiiniryhmässä 41% [suhteellinen riski pieneni 20% lumeeseen verrattuna ($p = 0,024$) ja 23% amlodipiiniin verrattuna ($p = 0,006$)]. Kun primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisiä komponentteja analysoitiin erikseen, ei havaittu vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen, mutta terminaalivaiheisen munuaissairauden vähenemisessä havaittiin positiivinen suuntaus ja seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen väheni merkitsevästi.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annosteltu irbesartaani imeytyy hyvin: tutkimusten mukaan absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60-80 prosenttia. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta merkitsevästi irbesartaanin biologiseen hyötyosuuteen. Valmistesitoutuu plasman proteiineihin noin 96%:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Jakautumistilavuus on 53-93 litraa. ^{14}C -merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80-85% kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6%). *In vitro*-

tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymien, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymien CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi munuaisten vajaatoiminta- tai hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa. Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaneilla havaittiin keskenmenoa tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka

aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kanilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
kroskarmelloosinatrium
hypromelloosi
piidioksidi
magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

laktoosimonohydraatti
hypromelloosi
titaanidioksidi
makrogoli 3000
karnaubavaha.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

14 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 1 läpipainoliuskaa, jossa 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

28 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 2 läpipainoliuskaa, joissa 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

56 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 4 läpipainoliuskaa, joissa 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

84 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 6 läpipainoliuskaa, joissa 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

98 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 7 läpipainoliuskaa, joissa 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

56 x 1 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 7 läpipainoliuskaa, joissa kussakin

8 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakattuina PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/375/022-027

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19. tammikuuta 2007
Viimeisin uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan BMS 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg irbesartaania.

Apuaine: 102,00 mg laktoosimonohydraattia / kalvopäällysteinen tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiellin hypertension hoito.

Munuaistaudin hoito aikuistyyppin diabetesta sairastavilla hypertensiivisillä potilailla muun verenpainelääkityksen osana (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

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

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

Vanhukset: vaikka 75 mg:n annosta tulee harkita aloitettaessa hoito yli 75-vuotiaille potilaille, annosta ei yleensä tarvitse vanhuksilla muuttaa.

Lapsipotilaat: Irbesartaanin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Laktoosi: tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyshäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

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

tutkittu. Digoksiinin farmakokinetiikka ei muuttunut samanaikaisesti annetun irbesartaanin vaikutuksesta.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

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

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

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

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

Imetys:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

Tutkimukset:

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

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

Sydän:

Melko harvinaiset: takykardia

Hermosto:

Yleiset: huimaus, ortostaattinen huimaus*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsinat

Melko harvinaiset: yskä

Ruoansulatuselimistö:

Yleiset: pahoinvointi/oksentelu
Melko harvinaiset: ripuli, dyspepsia/närästys

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleiset: lihas- ja luustokipu*

Verisuonisto:

Yleiset: Ortostaattinen hypotensio*
Melko harvinaiset: punastuminen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleiset: väsymys
Melko harvinaiset: rintakipu

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: sukupuolitoimintojen häiriöt

Irbesartaanin markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lisäksi seuraavia haittavaikutuksia; ne on saatu spontaaneista raporteista, ja siksi näiden haittavaikutusten esiintymistiheyksiä ei tunneta:

Hermosto:

Päänsärky

Kuulo ja tasapainoelin:

Tinnitus

Ruoansulatuselimistö:

Makuaistin häiriöt

Munuaiset ja virtsatiет:

Munuaisten toiminnan heikkeneminen, myös munuaisten vajaatoiminta riskiryhmiin kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)

Iho ja ihonalainen kudος:

Erittäin harvinaiset: leukosytoklastinen vaskuliitti

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Nivelsärky, lihassärky (joissakin tapauksissa tähän on liittynyt kohonnut plasman kreatiinikinaasi), lihaskouristukset

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Hyperkalemia

Immuunijärjestelmä:

Yliherkkyysoireet, kuten angioödeema, ihottuma, nokkosihottuma

Maksa ja sappi:

Maksatulehdus, maksan toimintahäiriöt

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi: Irbesartaani on tehokas, oraalisesti vaikuttava ja selektiivinen angiotensiini-II-reseptorin (tyyppi AT₁) antagonistit. Se todennäköisesti estää angiotensiini-II:n kaikki AT₁-reseptorin välittämät vaikutukset angiotensiini-II:n alkuperästä tai synteesireitistä riippumatta. Angiotensiini-II (AT₁)-reseptoreiden selektiivinen antagonismi nostaa plasman reniinitasoa ja angiotensiini-II-tasoa

sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta. Seerumin kaliumiin irbesartaanilla yksinään ei ole merkitsevästi vaikutusta suositelluilla annoksilla. Irbesartaani ei estä ACE:tä (kininaasi-II), entsyymiä, joka saa aikaan angiotensiini-II:n muodostusta ja myös hajottaa bradykiniinin inaktiiviseksi metaboliiteiksi. Irbesartaani ei tarvitse vaikuttaakseen metabolista aktivaatiota.

Kliininen teho:

Hypertensio

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

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

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

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

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

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

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

Hypertensio ja aikuistyyppin diabetes, johon liittyy munuaistauti

IDNT-tutkimus (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) osoittaa, että irbesartaani hidastaa munuaistaudin etenemistä potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja selvä proteinuria. IDNT oli kontrolloitu kaksoissokkomenetelmällä tehty sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus, jossa verrattiin Irbesartan BMS-valmistetta, amlodipiinia ja lumevalmistetta. Pitkäaikaisen (keskiarvo 2,6 vuotta) Irbesartan BMS-hoidon vaikutuksia munuaistaudin etenemiseen ja kokonaiskuolleisuuteen (kaikki kuolinsyyt) tutkittiin 1715 hypertensiivisellä potilaalla, joilla oli aikuistyyppin diabetes, proteinuria ≥ 900 mg/vrk ja seerumin kreatiniini 1,0-3,0 mg/dl. Potilaille annettiin Irbesartan BMS-valmistetta 75 mg:sta ylläpitoannokseen 300 mg, amlodipiinia 2,5-10 mg tai lumevalmistetta

sietokyvyn mukaan. Kaikissa hoitoryhmissä potilaat saivat yleensä 2-4 verenvainelääkettä (esim. diureetteja, beetasalpaajia, alfasalpaajia), jotta tavoiteverenpaine $\leq 135/85$ mmHg saavutettiin tai systolinen verenpaine laski 10 mmHg lähtöarvon ollessa > 160 mmHg. Tämän tavoiteverenpaineen saavutti 60% lumeryhmän potilaista ja 76% irbesartaaniryhmän ja 78% amlodipiiniryhmän potilaista. Irbesartaani pienensi merkitsevästi suhteellista riskiä primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan (seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen, terminaalivaiheinen munuaissairaus tai kokonaiskuolleisuus) osalta. Noin 33% irbesartaaniryhmän potilaista saavutti primaarisen yhdistetyn renaalisen päätemuuttujan, kun vastaava luku lumeryhmässä oli 39% ja amlodipiiniryhmässä 41% [suhteellinen riski pieneni 20% lumeeseen verrattuna ($p = 0,024$) ja 23% amlodipiiniin verrattuna ($p = 0,006$)]. Kun primaarisen yhdistetyn päätemuuttujan yksittäisiä komponentteja analysoitiin erikseen, ei havaittu vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen, mutta terminaalivaiheisen munuaissairauden vähenemisessä havaittiin positiivinen suuntaus ja seerumin kreatiniiniarvon kaksinkertaistuminen väheni merkitsevästi.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annosteltu irbesartaani imeytyy hyvin: tutkimusten mukaan absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60-80 prosenttia. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta merkitsevästi irbesartaanin biologiseen hyötyosuuteen. Valmiste sitoutuu plasman proteiineihin noin 96%:sti ja vain vähäisessä määrin verisoluihin. Jakautumistilavuus on 53-93 litraa. ^{14}C -merkityn irbesartaanin oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen 80-85% kiertävästä plasman radioaktiivisuudesta johtuu muuttumattomasta irbesartaanista. Irbesartaani metaboloituu maksan kautta glukuronikonjugaation ja oksidaation vaikutuksesta. Kiertävä päämetaboliitti on irbesartaaniglukuronidi (noin 6%). *In vitro*-

tutkimusten mukaan irbesartaanin oksidaatio tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450-entsyymien, CYP2C9:n vaikutuksesta isoentsyymien CYP3A4 vaikutuksen ollessa vähäinen.

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi munuaisten vajaatoiminta- tai hemodialyysipotilailla. Irbesartaani ei poistu hemodialyysissä.

Maksan vajaatoiminta: irbesartaanin farmakokineettiset parametrit eivät muutu merkittävästi lievässä tai keskivaikeassa kirroosissa. Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Mutageenisuudesta, klastogeenisuudesta tai karsinogeenisuudesta ei ole viitteitä.

Irbesartaanilla tehdyissä eläintutkimuksissa havaittiin ohimeneviä toksisia vaikutuksia (lisääntynyt munuaisaltaan kavitaatio, hydroureter tai subkutaaninen edeema) rotan sikiöön. Tätä ei esiintynyt enää syntymän jälkeen. Kaneilla havaittiin keskenmenoa tai aikaisempaa resorptiota annoksilla, jotka

aiheuttivat merkitsevästi maternaalista toksisuutta mortaliteetti mukaan lukien. Teratogeenisia vaikutuksia ei havaittu rotalla eikä kanilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
kroskarmelloosinatrium
hypromelloosi
piidioksidi
magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

laktoosimonohydraatti
hypromelloosi
titaanidioksidi
makrogoli 3000
karnaubavaha.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

14 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 1 läpipainoliuskaa, jossa 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

28 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 2 läpipainoliuskaa, joissa 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

56 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 4 läpipainoliuskaa, joissa 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

84 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 6 läpipainoliuskaa, joissa 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

98 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 7 läpipainoliuskaa, joissa 14 kalvopäällysteistä tablettia PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

56 x 1 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset: 7 läpipainoliuskaa, joissa kussakin

8 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakattuina PVC/PVDC/alumiinilevyssä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/375/028-033

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19. tammikuuta 2007
Viimeisin uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTUSLUPIEN HALTIJAT**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTUSLUPIEN HALTIJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Sanofi-Synthelabo Limited
Edgefield Avenue,
Fawdon
Newcastle Upon Tyne,
Tyne & Wear NE3 3TT
Yhdistynyt kuningaskunta

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

Chinoin Private Co. Ltd.
Lévai u.5.
2112 Veresegyhaz
Unkari

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

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

▪ MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

▪ EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Ei oleellinen.

▪ MUUT EHDOT

Irbesartan BMS-valmisteen määräaikaisten turvallisuuskatsausten aikataulu on sovitettu yhteen rinnakkaisen KARVEA-valmisteen kanssa, kunnes toisin ilmoitetaan.

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että myyntilupahakemuksen osassa 1.8.1. kuvattu version 3.0 mukainen lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toimii ennen kuin valmiste tuodaan markkinoille ja valmisteen ollessa markkinoilla.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

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

Irbesartan BMS 75 mg tabletit
irbesartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää: irbesartaani 75 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/375/001 - 14 tablettia
EU/1/06/375/002 - 28 tablettia
EU/1/06/375/003 - 56 tablettia
EU/1/06/375/004 - 56 x 1 tablettia
EU/1/06/375/005 - 98 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Irbesartan BMS 75 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan BMS 75 mg tabletit
irbesartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14 - 28 - 56 - 98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

56 x 1 tablettia:

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

Irbesartan BMS 150 mg tabletit
irbesartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää: irbesartaani 150 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/375/006 - 14 tablettia
EU/1/06/375/007 - 28 tablettia
EU/1/06/375/008 - 56 tablettia
EU/1/06/375/009 - 56 x 1 tablettia
EU/1/06/375/010 - 98 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Irbesartan BMS 150 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan BMS 150 mg tabletit
irbesartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14 - 28 - 56 - 98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

56 x 1 tablettia:

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

Irbesartan BMS 300 mg tabletit
irbesartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää: irbesartaani 300 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/375/011 - 14 tablettia
EU/1/06/375/012 - 28 tablettia
EU/1/06/375/013 - 56 tablettia
EU/1/06/375/014 - 56 x 1 tablettia
EU/1/06/375/015 - 98 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Irbesartan BMS 300 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan BMS 300 mg tabletit
irbesartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14 - 28 - 56 - 98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

56 x 1 tablettia:

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

Irbesartan BMS 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen
irbesartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää: irbesartaani 75 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUYNUTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/375/016 - 14 tablettia
EU/1/06/375/017 - 28 tablettia
EU/1/06/375/018 - 56 tablettia
EU/1/06/375/019 - 56 x 1 tablettia
EU/1/06/375/020 - 84 tablettia
EU/1/06/375/021 - 98 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Irbesartan BMS 75 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan BMS 75 mg tabletit
irbesartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

56 x 1 tablettia:

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

Irbesartan BMS 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
irbesartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää: irbesartaani 150 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUYNUTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/375/022 - 14 tablettia
EU/1/06/375/023 - 28 tablettia
EU/1/06/375/024 - 56 tablettia
EU/1/06/375/025 - 56 x 1 tablettia
EU/1/06/375/026 - 84 tablettia
EU/1/06/375/027 - 98 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Irbesartan BMS 150 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan BMS 150 mg tabletit
irbesartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

56 x 1 tablettia:

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

Irbesartan BMS 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen
irbesartaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää: irbesartaani 300 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sisältää myös laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUYNUTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/375/028 - 14 tablettia
EU/1/06/375/029 - 28 tablettia
EU/1/06/375/030 - 56 tablettia
EU/1/06/375/031 - 56 x 1 tablettia
EU/1/06/375/032 - 84 tablettia
EU/1/06/375/033 - 98 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Irbesartan BMS 300 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irbesartan BMS 300 mg tabletit
irbesartaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tablettia:

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

56 x 1 tablettia:

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE
Irbesartan BMS 75 mg tabletit
irbesartaani

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Irbesartan BMS on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Irbesartan BMS-valmistetta
3. Miten Irbesartan BMS otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Irbesartan BMS-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ IRBESARTAN BMS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

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

Irbesartan BMSia käytetään

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

2. ENNEN KUIN OTAT IRBESARTAN BMS-VALMISTETTA

Älä käytä Irbesartan BMS-valmistetta

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) irbesartaanille tai Irbesartan BMS-valmisteen jollekin muulle aineelle
- jos olet vähintään **kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Irbesartan BMS-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus).

Irbesartan BMS-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä nuorille (alle 18-vuotiaille).

Ole erityisen varovainen Irbesartan BMS-valmisteen suhteen

Kerro lääkärillesi, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos Irbesartan BMS on määrätty sinulle **diabeteksen aiheuttaman munuaissairauden hoitoon**. Tällöin voi olla tarpeen seurata laboratorioarvoja verikokein, erityisesti veren kaliumarvoja heikentyneen munuaistominnan yhteydessä
- jos olet **menossa leikkaukseen** tai **sinut aiotaan nukuttaa**

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Irbesartan BMS-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella

kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä joita lääkäri ei ole määrännyt.

Irbesartan BMS-valmisteella ei tavallisesti ole yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Veriarvojesi seuranta saattaa olla tarpeen, jos käytät:

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä (eräät nesteenpoistoläkkeet)
- litiumia sisältäviä lääkkeitä

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

Irbesartan BMS-valmisteen otto ruuan ja juoman kanssa

Irbesartan BMS voidaan ottaa joko ruuan yhteydessä tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Tärkeää tietoa Irbesartan BMS-valmisteen sisältämistä aineista:

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

3. MITEN IRBESARTAN BMS OTETAAN

Ota Irbesartan BMS-valmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Lääkkeen ottaminen

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

- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine**

Tavanomainen annos on 150 mg kerran päivässä (kaksi tablettia päivässä). Annos voidaan myöhemmin suurentaa 300 mg:aan (neljä tablettia päivässä) kerran päivässä verenpainevasteen mukaan.

▪ **Potilaat, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes**

Potilaille, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes, suositeltu ylläpitoannostus on 300 mg (neljä tablettia päivässä) kerran päivässä samanaikaisen munuaistaudin hoitoon.

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

Verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 4–6 viikossa hoidon aloittamisesta.

Jos otat enemmän Irbesartan BMS-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteys lääkäriisi.

Lasten ei pidä käyttää Irbesartan BMS-valmistetta

Irbesartan BMS-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee jotakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Irbesartan BMS-valmisteen

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

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkäriisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

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

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

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Hyvin yleiset: vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä

Yleiset: vähintään yhdellä potilaalla sadasta ja alle yhdellä kymmenestä

Melko harvinaiset: vähintään yhdellä potilaalla tuhannesta ja alle yhdellä sadasta

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

- Hyvin yleiset: jos sinulla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaissairaus, verikokeet voivat osoittaa kaliumarvon nousua.
- Yleiset: huimaus, pahoinvointi/oksentelu ja väsymys, ja verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiinikinaasientsyymi). Potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaistauti, esiintyi myös huimausta noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta, verenpaineen laskua noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta ja nivel- tai lihaskipua ja yhden proteiiniarvon (hemoglobiinin) laskua punasoluissa.
- Melko harvinaiset: nopea sydämen syke, punastuminen, yskä, ripuli, ruoansulatusvaivat/närästys, seksuaalitoimintojen häiriöt, rintakipu.

Irbesartan BMS-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia, mutta niiden yleisyyttä ei tiedetä. Näitä haittavaikutuksia ovat: päänsärky, makuaistin häiriöt, korvien soiminen, lihaskouristukset, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt, kohonneet veren kaliumarvot, munuaistoiminnan heikkeneminen ja pääasiassa iho-oireita aiheuttava pienten verisuonten tulehdus (josta käytetään nimitystä leukosytoklastinen vaskuliitti).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. IRBESARTAN BMS-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Irbesartan BMS-valmistetta ulkopakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

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

6. MUUTA TIETOA

Mitä Irbesartan BMS sisältää

- Vaikuttava aine on irbesartaani. Jokainen Irbesartan BMS 75 mg tabletti sisältää 75 mg irbesartaania.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, kroscarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, vesipitoinen kolloidinen piidioksidi, esigelatinoitu maissitärkkelys ja poloksameeri 188.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkaukset

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

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

Kaikkia pakkauuskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

Valmistaja:

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

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Iso-Britannia

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 372 640 1301

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA

PORTUGUESA, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE
Irbesartan BMS 150 mg tabletit
irbesartaani

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Irbesartan BMS on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Irbesartan BMS-valmistetta
3. Miten Irbesartan BMS otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Irbesartan BMS-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ IRBESARTAN BMS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

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

Irbesartan BMSia käytetään

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

2. ENNEN KUIN OTAT IRBESARTAN BMS-VALMISTETTA

Älä käytä Irbesartan BMS-valmistetta

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) irbesartaanille tai Irbesartan BMS-valmisteen jollekin muulle aineelle
- jos olet **vähintään kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Irbesartan BMS-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus).

Irbesartan BMS-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä nuorille (alle 18-vuotiaille).

Ole erityisen varovainen Irbesartan BMS-valmisteen suhteen

Kerro lääkärillesi, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos Irbesartan BMS on määrätty sinulle **diabeteksen aiheuttaman munuaissairauden hoitoon**. Tällöin voi olla tarpeen seurata laboratorioarvoja verikokein, erityisesti veren kaliumarvoja heikentyneen munuaistominnan yhteydessä
- jos olet **menossa leikkaukseen** tai **sinut aiotaan nukuttaa**

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Irbesartan BMS-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella

kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä joita lääkäri ei ole määrännyt.

Irbesartan BMS-valmisteella ei tavallisesti ole yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Veriarvojesi seuranta saattaa olla tarpeen, jos käytät:

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä (eräät nesteenpoistoläkkeet)
- litiumia sisältäviä lääkkeitä

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

Irbesartan BMS-valmisteen otto ruuan ja juoman kanssa

Irbesartan BMS voidaan ottaa joko ruuan yhteydessä tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökyykyyn ei ole tehty. Irbesartan BMS ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökyykyyn. Huimausta ja väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärisi kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

Tärkeää tietoa Irbesartan BMS-valmisteen sisältämistä aineista:

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

3. MITEN IRBESARTAN BMS OTETAAN

Ota Irbesartan BMS-valmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Lääkkeen ottaminen

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

- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine**

Tavanomainen annos on 150 mg kerran päivässä. Annos voidaan myöhemmin suurentaa 300 mg:aan (kaksi tablettia päivässä) kerran päivässä verenpainevasteen mukaan.

- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes**
Potilaille, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes, suositeltu ylläpitoannostus on 300 mg (kaksi tablettia päivässä) kerran päivässä samanaikaisen munuaistaudin hoitoon.

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

Verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 4–6 viikossa hoidon aloittamisesta.

Jos otat enemmän Irbesartan BMS-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteys lääkäriisi.

Lasten ei pidä käyttää Irbesartan BMS-valmistetta

Irbesartan BMS-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee jottaikin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Irbesartan BMS-valmisteen

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

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkäriisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

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

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

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Hyvin yleiset: vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä

Yleiset: vähintään yhdellä potilaalla sadasta ja alle yhdellä kymmenestä

Melko harvinaiset: vähintään yhdellä potilaalla tuhannesta ja alle yhdellä sadasta

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

- Hyvin yleiset: jos sinulla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaissairaus, verikokeet voivat osoittaa kaliumarvon nousua.
- Yleiset: huimaus, pahoinvointi/oksentelu ja väsymys, ja verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiinikinaasientsyymi). Potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaistauti, esiintyi myös huimausta noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta, verenpaineen laskua noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta ja nivel- tai lihaskipua ja yhden proteiiniarvon (hemoglobiinin) laskua punasoluissa.
- Melko harvinaiset: nopea sydämen syke, punastuminen, yskä, ripuli, ruoansulatusvaivat/närästys, seksuaalitoimintojen häiriöt, rintakipu.

Irbesartan BMS-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia, mutta niiden yleisyyttä ei tiedetä. Näitä haittavaikutuksia ovat: päänsärky, makuaistin häiriöt, korvien soiminen, lihaskouristukset, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt, kohonneet veren kaliumarvot, munuaistoiminnan heikkeneminen ja pääasiassa iho-oireita aiheuttava pienten verisuonten tulehdus (josta käytetään nimitystä leukosytoklastinen vaskuliitti).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. IRBESARTAN BMS-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Irbesartan BMS-valmistetta ulkopakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

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

6. MUUTA TIETOA

Mitä Irbesartan BMS sisältää

- Vaikuttava aine on irbesartaani. Jokainen Irbesartan BMS 150 mg tabletti sisältää 150 mg irbesartaania.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, kroscarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, vesipitoinen kolloidinen piidioksidi, esigelatinoitu maissitärkkelys ja poloksameeri 188.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauuskoot

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

Irbesartan BMS 150 mg tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa, joissa on 14, 28, 56 tai 98 tablettia. Saatavana on myös 56 kpl yksittäispakatun tabletin läpipainopakkauksia sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauuskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

Valmistaja:

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

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Iso-Britannia

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

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 372 640 1301

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA

PORTUGUESA, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE
Irbesartan BMS 300 mg tabletit
irbesartaani

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Irbesartan BMS on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Irbesartan BMS-valmistetta
3. Miten Irbesartan BMS otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Irbesartan BMS-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ IRBESARTAN BMS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

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

Irbesartan BMSia käytetään

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

2. ENNEN KUIN OTAT IRBESARTAN BMS-VALMISTETTA

Älä käytä Irbesartan BMS-valmistetta

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) irbesartaanille tai Irbesartan BMS-valmisteen jollekin muulle aineelle
- jos olet **vähintään kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Irbesartan BMS-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus).

Irbesartan BMS-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä nuorille (alle 18-vuotiaille).

Ole erityisen varovainen Irbesartan BMS-valmisteen suhteen

Kerro lääkärillesi, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos Irbesartan BMS on määrätty sinulle **diabeteksen aiheuttaman munuaissairauden hoitoon**. Tällöin voi olla tarpeen seurata laboratorioarvoja verikokein, erityisesti veren kaliumarvoja heikentyneen munuaistominnan yhteydessä
- jos olet **menossa leikkaukseen** tai **sinut aiotaan nukuttaa**

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Irbesartan BMS-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella

kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä joita lääkäri ei ole määrännyt.

Irbesartan BMS-valmisteella ei tavallisesti ole yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Veriarvojesi seuranta saattaa olla tarpeen, jos käytät:

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä (eräät nesteenpoistoläkkeet)
- litiumia sisältäviä lääkkeitä

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

Irbesartan BMS-valmisteen otto ruuan ja juoman kanssa

Irbesartan BMS voidaan ottaa joko ruuan yhteydessä tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökyykyyn ei ole tehty. Irbesartan BMS ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökyykyyn. Huimausta ja väsymystä saattaa kuitenkin satunnaisesti esiintyä verenpainetaudin hoidon aikana. Jos sinulla on tällaisia tuntemuksia, keskustele lääkärisi kanssa ennen autolla-ajoa tai koneiden käyttöä.

Tärkeää tietoa Irbesartan BMS-valmisteen sisältämistä aineista:

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

3. MITEN IRBESARTAN BMS OTETAAN

Ota Irbesartan BMS-valmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Lääkkeen ottaminen

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

- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine**

Tavanomainen annos on 150 mg kerran päivässä. Annos voidaan myöhemmin suurentaa 300 mg:aan kerran päivässä verenpainevasteen mukaan.

- **Potilaat, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes**
Potilaille, joilla on korkea verenpaine ja aikuistyyppin diabetes, suositeltu ylläpitoannostus on 300 mg kerran päivässä samanaikaisen munuaistaudin hoitoon.

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

Verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 4–6 viikossa hoidon aloittamisesta.

Jos otat enemmän Irbesartan BMS-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteys lääkäriisi.

Lasten ei pidä käyttää Irbesartan BMS-valmistetta

Irbesartan BMS-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee jotakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Irbesartan BMS-valmisteen

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

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

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

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

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

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Hyvin yleiset: vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä

Yleiset: vähintään yhdellä potilaalla sadasta ja alle yhdellä kymmenestä

Melko harvinaiset: vähintään yhdellä potilaalla tuhannesta ja alle yhdellä sadasta

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

- Hyvin yleiset: jos sinulla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaissairaus, verikokeet voivat osoittaa kaliumarvon nousua.
- Yleiset: huimaus, pahoinvointi/oksentelu ja väsymys, ja verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiinikinaasientsyymi). Potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaistauti, esiintyi myös huimausta noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta, verenpaineen laskua noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta ja nivel- tai lihaskipua ja yhden proteiiniarvon (hemoglobiinin) laskua punasoluissa.
- Melko harvinaiset: nopea sydämen syke, punastuminen, yskä, ripuli, ruoansulatusvaivat/närästys, seksuaalitoimintojen häiriöt, rintakipu.

Irbesartan BMS-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia, mutta niiden yleisyyttä ei tiedetä. Näitä haittavaikutuksia ovat: päänsärky, makuaistin häiriöt, korvien soiminen, lihaskouristukset, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt, kohonneet veren kaliumarvot, munuaistoiminnan heikkeneminen ja pääasiassa iho-oireita aiheuttava pienten verisuonten tulehdus (josta käytetään nimitystä leukosytoklastinen vaskuliitti).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. IRBESARTAN BMS-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Irbesartan BMS-valmistetta ulkopakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

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

6. MUUTA TIETOA

Mitä Irbesartan BMS sisältää

- Vaikuttava aine on irbesartaani. Jokainen Irbesartan BMS 300 mg tabletti sisältää 300 mg irbesartaania.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, kroscarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, vesipitoinen kolloidinen piidioksidi, esigelatinoitu maissitärkkelys ja poloksameeri 188.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkaukset

Irbesartan BMS 300 mg tabletit ovat valkoisia tai lähes valkoisia, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on sydämenmuotoinen kaiverrus ja toisella puolella 2773 kaiverrus.

Irbesartan BMS 300 mg tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa, joissa on 14, 28, 56 tai 98 tablettia. Saatavana on myös 56 x 1 yksittäispakatun tabletin läpipainopakkauksia sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauuskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

Valmistaja:

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

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Iso-Britannia

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

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 372 640 1301

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA

PORTUGUESA, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE
Irbesartan BMS 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
irbesartaani

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Irbesartan BMS on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Irbesartan BMS-valmistetta
3. Miten Irbesartan BMS otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Irbesartan BMS-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ IRBESARTAN BMS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

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

Irbesartan BMSia käytetään

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

2. ENNEN KUIN OTAT IRBESARTAN BMS-VALMISTETTA

Älä käytä Irbesartan BMS-valmistetta

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) irbesartaanille tai Irbesartan BMS-valmisteen jollekin muulle aineelle
- jos olet vähintään **kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Irbesartan BMS-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus).

Irbesartan BMS-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä nuorille (alle 18-vuotiaille).

Ole erityisen varovainen Irbesartan BMS-valmisteen suhteen

Kerro lääkärillesi, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos Irbesartan BMS on määrätty sinulle **diabeteksen aiheuttaman munuaissairauden hoitoon**. Tällöin voi olla tarpeen seurata laboratorioarvoja verikokein, erityisesti veren kaliumarvoja heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä.
- jos olet **menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai **sinut aiotaan nukuttaa**

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Irbesartan BMS-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella

kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä joita lääkäri ei ole määrännyt.

Irbesartan BMS-valmisteella ei tavallisesti ole yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Veriarvojesi seuranta saattaa olla tarpeen, jos käytät:

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä (eräät nesteenpoistoläkkeet)
- litiumia sisältäviä lääkkeitä

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

Irbesartan BMS-valmisteen otto ruuan ja juoman kanssa

Irbesartan BMS voidaan ottaa joko ruuan yhteydessä tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Tärkeää tietoa Irbesartan BMS-valmisteen sisältämistä aineista

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

3. MITEN IRBESARTAN BMS OTETAAN

Ota Irbesartan BMS-valmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Lääkkeen ottaminen

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

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

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

Verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 4–6 viikossa hoidon aloittamisesta.

Jos otat enemmän Irbesartan BMS-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteys lääkäriisi.

Lasten ei pidä käyttää Irbesartan BMS-valmistetta

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

Jos unohdat ottaa Irbesartan BMS-valmisteen

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

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkäriin tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

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

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

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Hyvin yleiset: vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä

Yleiset: vähintään yhdellä potilaalla sadasta ja alle yhdellä kymmenestä

Melko harvinaiset: vähintään yhdellä potilaalla tuhannesta ja alle yhdellä sadasta

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

- Hyvin yleiset: jos sinulla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaissairaus, verikokeet voivat osoittaa kaliumarvon nousua.
- Yleiset: huimaus, pahoinvointi/oksentelu ja väsymys, ja verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymiarvon nousua (kreatiinikinaasientsyymi). Potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaistauti, esiintyi myös huimausta noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta, verenpaineen laskua noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta ja nivel- tai lihaskipua ja yhden proteiiniarvon (hemoglobiinin) laskua punasoluissa.
- Melko harvinaiset: nopea sydämen syke, punastuminen, yskä, ripuli, ruoansulatusvaivat/närästys, seksuaalitoimintojen häiriöt, rintakipu.

Irbesartan BMS-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia, mutta niiden yleisyyttä ei tiedetä. Näitä haittavaikutuksia ovat: päänsärky, makuaistin häiriöt, korvien soiminen, lihaskouristukset, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt, kohonneet veren kaliumarvot, munuaistoiminnan heikkeneminen ja pääasiassa iho-oireita aiheuttava pienten verisuonten tulehdus (josta käytetään nimitystä leukosytoklastinen vaskuliitti).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. IRBESARTAN BMS-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Irbesartan BMS-valmistetta ulkopakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

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

6. MUUTA TIETOA

Mitä Irbesartan BMS sisältää

- Vaikuttava aine on irbesartaani. Jokainen Irbesartan BMS 75 mg tabletti sisältää 75 mg irbesartaania.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi, piidioksidi, magnesiumstearaatti, titaanidioksidi, makrogoli 3000, karnaubavaha.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkaukset

Irbesartan BMS 75 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai lähes valkoisia, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on sydämenmuotoinen kaiverrus ja toisella puolella 2871 kaiverrus.

Irbesartan BMS 75 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa, joissa on 14, 28, 56, 84 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia. Saatavana on myös 56 x 1 yksittäispakatun kalvopäällysteisen tabletin läpipainopakkauksia sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

Valmistaja:

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

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Iso-Britannia

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 372 640 1301

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA

PORTUGUESA, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE
Irbesartan BMS 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
irbesartaani

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Irbesartan BMS on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Irbesartan BMS-valmistetta
3. Miten Irbesartan BMS otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Irbesartan BMS-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ IRBESARTAN BMS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

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

Irbesartan BMSia käytetään

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

2. ENNEN KUIN OTAT IRBESARTAN BMS-VALMISTETTA

Älä käytä Irbesartan BMS-valmistetta

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) irbesartaanille tai Irbesartan BMS-valmisteen jollekin muulle aineelle
- jos olet vähintään **kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Irbesartan BMS-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus).

Irbesartan BMS-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä nuorille (alle 18-vuotiaille).

Ole erityisen varovainen Irbesartan BMS-valmisteen suhteen

Kerro lääkärillesi, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos Irbesartan BMS on määrätty sinulle **diabeteksen aiheuttaman munuaissairauden hoitoon**. Tällöin voi olla tarpeen seurata laboratorioarvoja verikokein, erityisesti veren kaliumarvoja heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä.
- jos olet **menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai **sinut aiotaan nukuttaa**

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Irbesartan BMS-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella

kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä joita lääkäri ei ole määrännyt.

Irbesartan BMS-valmisteella ei tavallisesti ole yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Veriarvojesi seuranta saattaa olla tarpeen, jos käytät:

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä (eräät nesteenpoistoläkkeet)
- litiumia sisältäviä lääkkeitä

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

Irbesartan BMS-valmisteen otto ruuan ja juoman kanssa

Irbesartan BMS voidaan ottaa joko ruuan yhteydessä tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Tärkeää tietoa Irbesartan BMS-valmisteen sisältämistä aineista

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

3. MITEN IRBESARTAN BMS OTETAAN

Ota Irbesartan BMS-valmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Lääkkeen ottaminen

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

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

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

Verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 4–6 viikossa hoidon aloittamisesta.

Jos otat enemmän Irbesartan BMS-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteys lääkäriisi.

Lasten ei pidä käyttää Irbesartan BMS-valmistetta

Irbesartan BMS-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee joltakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Irbesartan BMS-valmisteen

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

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkäriisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

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

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

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Hyvin yleiset: vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä

Yleiset: vähintään yhdellä potilaalla sadasta ja alle yhdellä kymmenestä

Melko harvinaiset: vähintään yhdellä potilaalla tuhannesta ja alle yhdellä sadasta

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

- Hyvin yleiset: jos sinulla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaissairaus, verikokeet voivat osoittaa kaliumarvon nousua.
- Yleiset: huimaus, pahoinvointi/oksentelu ja väsymys, ja verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymi-arvon nousua (kreatiinikinaasientsyymi). Potilailla, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaistauti, esiintyi myös huimausta noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta, verenpaineen laskua noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta ja nivel- tai lihaskipua ja yhden proteiiniarvon (hemoglobiinin) laskua punasoluissa.
- Melko harvinaiset: nopea sydämen syke, punastuminen, yskä, ripuli, ruoansulatusvaivat/närästys, seksuaalitoimintojen häiriöt, rintakipu.

Irbesartan BMS-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia, mutta niiden yleisyyttä ei tiedetä. Näitä haittavaikutuksia ovat: päänsärky, makuaistin häiriöt, korvien soiminen, lihaskouristukset, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt, kohonneet veren kaliumarvot, munuaistoiminnan heikkeneminen ja pääasiassa iho-oireita aiheuttava pienten verisuonten tulehdus (josta käytetään nimitystä leukosytoklastinen vaskuliitti).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. IRBESARTAN BMS-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Irbesartan BMS-valmistetta ulkopakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

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

6. MUUTA TIETOA

Mitä Irbesartan BMS sisältää

- Vaikuttava aine on irbesartaani. Jokainen Irbesartan BMS 150 mg tabletti sisältää 150 mg irbesartaania.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi, piidioksidi, magnesiumstearaatti, titaanidioksidi, makrogoli 3000, karnaubavaha.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Irbesartan BMS 150 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai lähes valkoisia, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on sydämenmuotoinen kaiverrus ja toisella puolella 2872 kaiverrus.

Irbesartan BMS 150 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa, joissa on 14, 28, 56, 84 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia. Saatavana on myös 56 x 1 yksittäispaketun kalvopäällysteisen tabletin läpipainopakkauksia sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

Valmistaja:

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

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Iso-Britannia

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

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 372 640 1301

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA

PORTUGUESA, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE
Irbesartan BMS 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
irbesartaani

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Irbesartan BMS on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Irbesartan BMS-valmistetta
3. Miten Irbesartan BMS otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Irbesartan BMS-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ IRBESARTAN BMS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

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

Irbesartan BMSia käytetään

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

2. ENNEN KUIN OTAT IRBESARTAN BMS-VALMISTETTA

Älä käytä Irbesartan BMS-valmistetta

- jos olet **allerginen** (yliherkkä) irbesartaanille tai Irbesartan BMS-valmisteen jollekin muulle aineelle
- jos olet vähintään **kolmannella kuukaudella raskaana**. (Alkuraskauden aikana on parempi välttää Irbesartan BMS-valmisteen käyttämistä, ks. kohta Raskaus).

Irbesartan BMS-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä nuorille (alle 18-vuotiaille).

Ole erityisen varovainen Irbesartan BMS-valmisteen suhteen

Kerro lääkärillesi, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla esiintyy **voimakasta oksentelua tai ripulia**
- jos sinulla on **munuaisvaivoja**
- jos sinulla on **sydänvaivoja**
- jos Irbesartan BMS on määrätty sinulle **diabeteksen aiheuttaman munuaissairauden hoitoon**. Tällöin voi olla tarpeen seurata laboratorioarvoja verikokein, erityisesti veren kaliumarvoja heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä.
- jos olet **menossa leikkaukseen** (kirurgiseen toimenpiteeseen) tai **sinut aiotaan nukuttaa**

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Irbesartan BMS-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää jos olet vähintään kolmannella

kuukaudella raskaana, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään tässä vaiheessa (ks. kohta Raskaus).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä joita lääkäri ei ole määrännyt.

Irbesartan BMS-valmisteella ei tavallisesti ole yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Veriarvojesi seuranta saattaa olla tarpeen, jos käytät:

- kaliumlisiä
- kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita
- kaliumia säästäviä lääkkeitä (eräät nesteenpoistoläkkeet)
- litiumia sisältäviä lääkkeitä

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

Irbesartan BMS-valmisteen otto ruuan ja juoman kanssa

Irbesartan BMS voidaan ottaa joko ruuan yhteydessä tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Tärkeää tietoa Irbesartan BMS-valmisteen sisältämistä aineista

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

3. MITEN IRBESARTAN BMS OTETAAN

Ota Irbesartan BMS-valmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Lääkkeen ottaminen

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

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

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

Verenpainetta alentava enimmäisvaikutus saavutetaan 4–6 viikossa hoidon aloittamisesta.

Jos otat enemmän Irbesartan BMS-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat lääkettä vahingossa yliannoksen, ota heti yhteys lääkäriisi.

Lasten ei pidä käyttää Irbesartan BMS-valmistetta

Irbesartan BMS-valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Jos lapsi nielee jotakin tabletteja, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Irbesartan BMS-valmisteen

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

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkäriisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

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

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

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

Hyvin yleiset: vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä

Yleiset: vähintään yhdellä potilaalla sadasta ja alle yhdellä kymmenestä

Melko harvinaiset: vähintään yhdellä potilaalla tuhannesta ja alle yhdellä sadasta

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

- Hyvin yleiset: jos sinulla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaissairaus, verikokeet voivat osoittaa kaliumarvon nousua.
- Yleiset: huimaus, pahoinvointi/oksentelu ja väsymys, ja verikokeet saattavat osoittaa lihasten ja sydämen toimintaa mittaavan entsyymi-arvon nousua (kreatiinikinaasientsyymi). Potilaille, joilla on korkea verenpaine, aikuistyyppin diabetes ja munuaistauti, esiintyi myös huimausta noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta, verenpaineen laskua noustaessa seisomaan makuulta tai istumasta ja nivel- tai lihaskipua ja yhden proteiiniarvon (hemoglobiinin) laskua punasoluissa.
- Melko harvinaiset: nopea sydämen syke, punastuminen, yskä, ripuli, ruoansulatusvaivat/närästys, seksuaalitoimintojen häiriöt, rintakipu.

Irbesartan BMS-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu joitakin haittavaikutuksia, mutta niiden yleisyyttä ei tiedetä. Näitä haittavaikutuksia ovat: päänsärky, makuaistin häiriöt, korvien soiminen, lihaskouristukset, lihas- ja nivelkipu, maksan toimintahäiriöt, kohonneet veren kaliumarvot, munuaistoiminnan heikkeneminen ja pääasiassa iho-oireita aiheuttava pienten verisuonten tulehdus (josta käytetään nimitystä leukosytoklastinen vaskuliitti).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. IRBESARTAN BMS-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Irbesartan BMS-valmistetta ulkopakkauksessa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30°C.

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

6. MUUTA TIETOA

Mitä Irbesartan BMS sisältää

- Vaikuttava aine on irbesartaani. Jokainen Irbesartan BMS 300 mg tabletti sisältää 300 mg irbesartaania.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi, piidioksidi, magnesiumstearaatti, titaanidioksidi, makrogoli 3000, karnaubavaha.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Irbesartan BMS 300 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai lähes valkoisia, kaksoiskuperia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on sydämenmuotoinen kaiverrus ja toisella puolella 2873 kaiverrus.

Irbesartan BMS 300 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan läpipainopakkauksissa, joissa on 14, 28, 56, 84 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia. Saatavana on myös 56 x 1 yksittäispakatun kalvopäällysteisen tabletin läpipainopakkauksia sairaalakäyttöön.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Iso-Britannia

Valmistaja:

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

SANOFI SYNTHELABO LIMITED
Edgefield Avenue - Fawdon
Newcastle Upon Tyne, Tyne & Wear NE3 3TT - Iso-Britannia

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

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB

Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV

Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA

Tel: + 49 89 121 42-0

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD

Tlf: + 47 67 55 53 50

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 372 640 1301

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH

Tel: + 43 1 60 14 30

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.

Tel.: + 48 22 5796666

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA

PORTUGUESA, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

France

BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL

Tél: + 33 (0)810 410 500

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB

GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.

Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD

Tel: + 353 (1 800) 749 749

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 386 1 236 47 00

Ísland

VISTOR HF

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.

Tel: + 421 2 59298411

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.

Tel: + 39 06 50 39 61

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa