

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

Súhrn charakteristických vlastností lieku

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan BMS 75 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 75 mg irbesartanu.

Pomocná látka: 15,37 mg monohydrátu laktózy v jednej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Biele až sivobiele, bikonvexné a oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2771 vyrytým na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Liečba ochorenia obličiek u pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2.typu ako súčasť antihypertenzívneho liekového režimu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Obvyklá odporúčaná počiatočná a udržiavacia dávka je 150 mg raz denne, užitá s jedlom alebo bez jedla. Irbesartan BMS v dávke 150 mg raz denne poskytuje lepšiu 24 hodinovú kontrolu krvného tlaku ako 75 mg. O začatí liečby so 75 mg možno uvažovať najmä u hemodialyzovaných pacientov a u starších ľudí nad 75 rokov.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dávkou 150 mg raz denne je možné dávku Irbesartan BMSu zvýšiť na 300 mg alebo pridať iné antihypertenzívum. Preukázalo sa, že pridanie diuretika, ako napríklad hydrochlorotiazidu, k Irbesartan BMSu má aditívny účinok (pozri časť 4.5).

U pacientov s hypertenziou a diabetom 2.typu sa liečba má začať dávkou 150 mg irbesartanu raz denne a postupne sa má zvyšovať na 300 mg raz denne, čo predstavuje preferovanú udržiavaciu dávku pri liečbe ochorenia obličiek.

Renálny benefit Irbesartan BMSu u pacientov s hypertenziou a diabetom 2.typu bol preukázaný v štúdiách, v ktorých sa irbesartan používal súčasne s inými antihypertenzívami, ak bol potrebný na dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku (pozri časť 5.1).

Poškodenie funkcie obličiek: nie je potrebné upravovať dávkovanie u pacientov s porušenou funkciou obličiek. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časť 4.4) sa má zvážiť nižšia úvodná dávka (75 mg).

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie. Nie sú klinické skúsenosti s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie pečene.

Starší pacienti: u pacientov starších ako 75 rokov je možné uvažovať o úvodnej dávke 75 mg, zvyčajne však nie je potrebné dávkovanie u starších ľudí upravovať.

Pediatrickí pacienti: irbesartan sa neodporúča používať u detí a mladistvých kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).
Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Deplécia intravaskulárneho objemu: symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo zvracaní. Tieto stavy by sa mali korigovať pred podaním Irbesartan BMSu.

Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie samotnej funkčnej obličky, ak sú liečení liekmi ovplyvňujúcimi renín-angiotenzín-aldosterónový systém. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Irbesartan BMSom, podobný účinok sa pri antagonistoch receptorov angiotenzínu II dá predpokladať.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Irbesartan BMS používa u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Irbesartan BMSu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

Hypertenzní pacienti s diabetom 2. typu a ochorením obličiek: účinky irbesartanu na výskyt renálnych a kardiovaskulárnych príhod neboli rovnaké u všetkých podskupín podrobených analýze, ktorá sa uskutočnila v rámci štúdie u pacientov s pokročilým ochorením obličiek. Obzvlášť sa účinky javili ako menej priaznivé u žien a u jedincov inej ako bielej rasy (pozri časť 5.1).

Hyperkaliémia: ako pri terapii inými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, počas liečby s Irbesartan BMSom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, obzvlášť pri renálnom poškodení, vrátane zjavnej proteínúrie spôsobenej diabetickým ochorením obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní. U rizikových pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s Irbesartan BMSom (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Irbesartan BMS.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním. Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov

s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

Tak, ako to bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, irbesartan a iní antagonisti angiotenzínu sú evidentne menej účinní pri znížení krvného tlaku u ľudí čiernej pleti než u príslušníkov iných rás, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii nízko-renínovej hypertenzie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

Gravidita: Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Laktóza: tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavým dedičným ochorením galaktózovej intolerancie, lapónskym deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú užívať tento liek.

Pediatrickí pacienti: irbesartan bol skúmaný v detskej populácii vo veku 6 až 16 rokov, ale súčasné údaje sú nedostatočné aby dokázali rozšírenie použitia u detí, kým budú dostupné ďalšie údaje (pozri časti 4.8, 5.5 a 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Diuretiká a iné antihypertenzíva: iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzné účinky irbesartanu; avšak Irbesartan BMS bol bezpečne podávaný s inými antihypertenzívami, akými sú betablokátory, dlhodobo pôsobiace blokátory kalciových kanálov a tiazidové diuretiká. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik môže viesť k objemovej deplecii a riziko hypotenzie sa zvyšuje v prípade úvodnej terapie Irbesartan BMSom.

Náhrady draslíka a draslík šetriace diuretiká: na základe skúseností s užívaním iných liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, súčasné podávanie draslík šetriacich diuretik, náhrad draslíka, substitúcia solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín), môže viesť k zvýšeniu hladiny sérového draslíka a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lítium: pri súčasnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zaznamenané reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity. Podobné účinky s irbesartanom boli doteraz veľmi zriedkavo zaznamenané. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisti angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršenia renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a potom po zahájení sprievodnej terapie sa musí zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukoronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podaním irbesartanu zmenená.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita:

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia AIIRA liečbe indukuje počas druhého a tretieho trimestra gravidity ľudskú fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Laktácia:

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Irbesartan BMSu počas dojčenia, Irbesartan BMS sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch irbesartanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by ju mohol ovplyvniť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebo-kontrolovaných štúdiách s hypertenziou nebol rozdiel v celkovom výskyte nežiaducich účinkov medzi skupinami na irbesartane (56,2%) a placebe (56,5%). Ukončenie terapie vzhľadom na nejaký klinický alebo laboratórny nežiaduci účinok malo nižší výskyt u pacientov liečených irbesartanom (3,3%) ako placebom liečených pacientov (4,5%). Výskyt nežiaducich účinkov nesúvisel s dávkou (v rozmedzí odporúčenej dávky), pohlavím, vekom, rasou alebo dĺžkou liečby.

U diabetických pacientov s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa ortostatický závrat alebo ortostatická hypotenzia vyskytli u 0,5% pacientov (t.j. menej často) ale prevyšujú placebo.

Nasledujúca tabuľka prezentuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v placebo-kontrolovaných štúdiách, v ktorých 1 965 hypertenzných pacientov používalo irbesartan. Údaje označené hviezdíčkom (*) sa vzťahujú na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli navyše u > 2% diabetických hypertenzných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou a ktoré prevyšovali placebo.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovných konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

- Veľmi časté: Hyperkaliémia* sa vyskytla častejšie u diabetických pacientov liečených irbesartanom než placebom. U diabetických pacientov s hypertenziou s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 29,4% pacientov v skupine na irbesartane v dávke 300 mg a u 22% pacientov v skupine na placebe. U diabetických pacientov s hypertenziou s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 46,3% pacientov v skupine na irbesartane a 26,3% pacientov v skupine na placebe.
- Časté: významné zvýšenia plazmatickej kreatínkinázy boli často pozorované u jedincov liečených irbesartanom (1,7%). Žiadne z týchto zvýšení nebolo spojené s identifikovateľnými klinickými muskuloskeletálnymi udalosťami. U 1,7% hypertenzných pacientov s pokročilým diabetickým ochorením obličiek liečených irbesartanom sa vyskytol pokles hemoglobínu*, ktorý nebol klinicky významný.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

- Menej časté: tachykardia

Poruchy nervového systému:

- Časté: závrat, ortostatický závrat*

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

- Menej časté: kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

- Časté: nauzea/vracanie
Menej časté: hnačka, dyspepsia/pyróza

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

- Časté: muskuloskeletálna bolesť*

Poruchy ciev:

- Časté: ortostatická hypotenzia*
Menej časté: sčervenanie pokožky

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

- Časté: únava
Menej časté: bolesť na hrudníku

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

- Menej časté: sexuálna dysfunkcia

Nasledujúce dodatočné nežiaduce účinky boli hlásené počas post-marketingových skúseností; boli získané zo spontánných hlásení, a preto častosť týchto nežiaducich účinkov nie je známa:

Poruchy nervového systému:

- Bolesť hlavy

Poruchy ucha a labyrintu:

- Tinnitus

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

- Porucha chuti

Poruchy obličiek a močových ciest:

Porušená funkcia obličiek zahŕňajúca prípady obličkového zlyhania u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Leukocytoklastická vaskulitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Artralgia, myalgia (v niektorých prípadoch spájaná so zvýšenými plazmatickými hladinami kreatínkinázy), svalové kŕče

Poruchy metabolizmu a výživy:

Hyperkaliémia

Poruchy imunitného systému:

Hypersenzitívne reakcie ako sú angioedém, vyrážka, urtikária

Poruchy pečene a žľazových ciest:

Hepatitída, abnormálna funkcia pečene

Pediatrickí pacienti: v randomizovanom skúšaní 318 hypertenzívnych detí a mladistvých vo veku od 6 do 16 rokov sa vyskytli nasledujúce súvisiace nežiaduce udalosti v 3 týždňovej dvojito zaslepanej fáze: bolesť hlavy (7,9%), hypotenzia (2,2%), závrat (1,9%), kašeľ (0,9%). V 26 týždňovom otvorenom období tohto skúšania sa najčastejšie vyskytli laboratórne abnormality ako zvýšenie kreatinínu (6,5%) a zvýšenie hodnôt CK o 2% u detských príjemcov.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s dospelými osobami, vystavenými dávkami až do 900 mg/deň počas 8 týždňov, neodhalili žiadnu toxicitu. Ako najpravdepodobnejšie prejavy predávkovania sa predpokladajú hypotenzia a tachykardia; môže sa vyskytnúť aj bradykardia. O liečbe predávkovania Irbesartan BMSom nie sú dostupné špecifické informácie. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri predávkovaní môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty Angiotenzínu-II, samotné.
ATC kód C09CA04.

Mechanizmus účinku: irbesartan je účinný, po perorálnom užití aktívny selektívny antagonista receptora angiotenzínu II (typ AT₁). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu II sprostredkované AT₁ receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu II (AT₁) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka. Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza II), enzým tvoriaci angiotenzín II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Klinická účinnosť:

Hypertenzia

Irbesartan znižuje tlak krvi s minimálnou zmenou srdcovej frekvencie. Zníženie tlaku krvi je dávkovo závislé s tendenciou smerovať k plateau pri dávkach nad 300 mg raz denne. Dávky 150-300 mg raz

denne znižujú tlak krvi v sediacej alebo ležiacej polohe v najnižšom bode účinku (t.j. 24 hodín po podaní) v priemere o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) viac ako placebo.

Vrchol poklesu krvného tlaku sa dosiahne do 3-6 hodín po užití a antihypertenzný účinok pretrváva aspoň 24 hodín. Po 24 hodinách bola redukcia krvného tlaku pri odporúčaných dávkach 60-70% maximálnej diastolickej a systolickej odpovede. Najnižšia a priemerná odpoveď po 24 hodinách pri dávke 150 mg raz denne bola podobná, ako pri tej istej celkovej dávke podanej v dvoch denných dávkach.

Evidentné zníženie krvného tlaku Irbesartan BMSom nastane do 1-2 týždňov, s maximálnym účinkom do 4-6 týždňov po začiatku liečby. Počas dlhodobej liečby antihypertenzívny účinok pretrváva. Po prerušení liečby sa krvný tlak postupne vracia k pôvodným hodnotám. Rebound fenomén hypertenzie nebol pozorovaný.

Tiazidové diuretiká majú pri liečbe irbesartanom aditívny účinok na zníženie krvného tlaku. U pacientov nedostatočne kontrolovaných samotným irbesartanom vedie pridanie nízkej dávky hydrochlorotiazidu (12,5 mg) raz denne k irbesartanu k ďalšej redukcii tlaku krvi v najnižšom bode účinku o 7-10/3-6 mm Hg (systolický/diastolický) v porovnaní s placebom.

Účinnosť Irbesartan BMSu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak, ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, pacienti čiernej pleti s hypertenziou odpovedali na monoterapiu irbesartanom v menšej miere. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlorotiazidu (napr. 12,5 mg denne), antihypertenzívna odpoveď sa u pacientov čiernej pleti približuje účinku u beloškých pacientov.

Irbesartan nemá klinicky významný účinok na koncentráciu kyseliny močovej v sére alebo na sekréciu kyseliny močovej močom.

Zníženie krvného tlaku s 0,5 mg/kg (nizkými), 1,5 mg/kg (strednými) a 4,5 mg/kg (vysokými) cieľovými titrovanými dávkami irbesartanu sa pozorovalo u 318 hypertenzívnych alebo rizikových (diabetických, rodinná anamnéza hypertenzie) detí a mladistvých vo veku 6 až 16 rokov počas trojtýždňového obdobia. Na konci troch týždňov bolo priemerné zníženie z pôvodných hodnôt v primárnej účinnosti kolísavé, ustálený systolický krvný tlak (SeSBP) bol 11,7 mmHg (nízka dávka), 9,3 mmHg (stredná dávka), 13,2 mmHg (vysoká dávka). Medzi týmito dávkami nie je zřejmý signifikantný rozdiel. Dosiadnutá priemerná zmena ustáleného diastolického krvného tlaku (SeDBP) bola nasledovná: 3,8 mmHg (nízka dávka), 3,2 mmHg (stredná dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). Počas nasledujúceho dvojtýždňového obdobia boli pacienti randomizovaní buď na liečivo, alebo placebo, pacienti užívajúci placebo mali zvýšenie 2,4 a 2,0 mmHg u SeSBP a SeDBP v porovnaní s +0,1 a -0,3 mmHg zmenami u týchto všetkých dávok irbesartanu (pozri časť 4.2).

Hypertenzia a diabetes 2. typu s ochorením obličiek

Štúdia „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)“ ukazuje, že irbesartan znižuje progresiu ochorenia obličiek u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou. IDNT bola dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia sledujúca morbiditu a mortalitu, ktorá porovnávala Irbesartan BMS, amlodipín a placebo. Štúdie sa zúčastnilo 1715 hypertenzných pacientov s diabetom 2. typu, proteinúriou ≥ 900 mg/deň a hladinou kreatinínu v sére 1,0-3,0 mg/dl, u ktorých sa skúmali dlhodobé účinky (v priemere 2,6 roka) Irbesartan BMSu na progresiu ochorenia obličiek a celkovú mortalitu. Pacientom bol titrovaný Irbesartan BMS v dávke od 75 mg až po udržiavaciu dávku 300 mg, amlodipín od 2,5 mg do 10 mg alebo placebo podľa tolerancie. Pacientom zo všetkých liečených skupín boli typicky podané 2 až 4 antihypertenzíva (napr. diuretiká, betablokátory, alfablokátory), z dôvodu dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku $\leq 135/85$ mmHg alebo redukcie systolického tlaku o 10 mmHg, ak boli východzie hodnoty > 160 mmHg. Cieľové hodnoty krvného tlaku dosiahlo v placebo skupine šesťdesiat percent (60%) pacientov, zatiaľ čo v irbesartanovej a v amlodipínovej skupine bola táto hodnota dosiahnutá u 76% a 78%. Irbesartan významne znížil relatívne riziko výskytu primárneho kombinovaného koncového ukazovateľa, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne štádium ochorenia obličiek (ESRD) alebo celkovej mortality. Približne 33% pacientov v skupine liečenej irbesartanom dosiahlo primárny renálny kombinovaný ukazovateľ v porovnaní s 39% a 41% pacientov v placebovej a amlodipínom liečenej skupine [20% redukcia relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,024$) a 23% redukcia relatívneho rizika v porovnaní s amlodipínom ($p = 0,006$)]. Ak boli jednotlivé komponenty primárneho koncového ukazovateľa analyzované samostatne, nebol pozorovaný účinok na celkovú mortalitu, avšak na druhej strane bol

pozorovaný pozitívny trend v znížení ESRD a významné zníženie zdvojnásobenia hladín kreatinínu v sére.

Liečebný efekt bol posudzovaný v podskupinách rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku, dĺžky trvania diabetu, východiskových hodnôt krvného tlaku, sérového kreatinínu a miery exkrécie albumínu. V ženskej a podskupine pacientov čiernej pleti, ktoré z celkovej populácie zúčastňujúcej sa štúdie predstavovali 32% a 26%, renálny benefit nebol zrejмый, hoci sa pri hodnotení intervalov spoľahlivosti nedal úplne vylúčiť. Čo sa týka sekundárneho koncového ukazovateľa, výskytu fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, nebol v celej sledovanej populácii medzi troma skupinami pozorovaný žiadny rozdiel. V irbesartanovej skupine bol však pozorovaný zvýšený výskyt nefatálneho IM u žien a znížený výskyt nefatálneho IM u mužov oproti placebo. Zvýšený výskyt nefatálneho IM a cievej mozgovej príhody bol pozorovaný u žien liečených irbesartanom oproti liečbe amlodipínom. V celkovej populácii sa znížil počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhania. Pre tieto zistenia u žien sa nenašlo žiadne primerané vysvetlenie.

Štúdia „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)“ ukazuje, že irbesartan v dávke 300 mg odďaľuje progresiu mikroalbuminúrie do zjavnej proteinúrie. IRMA 2 bola placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia sledujúca morbiditu, ktorej sa zúčastnilo 590 pacientov s diabetom 2. typu, mikroalbuminúriou (30-300 mg/deň) a normálnou funkciou obličiek (hodnota kreatinínu v sére $\leq 1,5$ mg/dl u mužov a $\leq 1,1$ mg/dl u žien). Štúdia skúmala dlhodobé účinky (2 roky) Irbesartan BMSu na progresiu mikroalbuminúrie do klinickej (zjavnej) proteinúrie (miera exkrécie močového albumínu (UAER) > 300 mg/deň a zvýšenie v UAER najmenej o 30% od východiskovej hodnoty). Cieľová hodnota krvného tlaku bola $\leq 135/85$ mmHg. Ďalšie antihypertenzíva (s vylúčením ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu II a kalciových blokátorov dihydropyridínového typu) boli pridané podľa potreby na dosiahnutie cieľovej hodnoty krvného tlaku. Vo všetkých liečebných skupinách boli dosiahnuté podobné hodnoty krvného tlaku, v skupine liečenej irbesartanom s dávkou 300 mg dosiahlo sledovaný ukazovateľ klinickej proteinúrie menej jedincov (5,2%) ako v skupine s placebo (14,9%) alebo irbesartanom v dávke 150 mg (9,7%), čo predstavuje 70% zníženie relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,0004$) v prípade vyššej dávky. Počas prvých troch mesiacov liečby nebolo pozorované sprievodné zlepšenie glomerulárnej filtrácie (GFR). Spomalenie progresie do klinickej proteinúrie bolo zjavné už v prvých troch mesiacoch a pokračovalo počas nasledujúcich 2 rokov. Regresia k normoalbuminúrii (< 30 mg/deň) sa oveľa častejšie vyskytovala v skupine s Irbesartan BMSom 300 mg (34%), v porovnaní so skupinou s placebo (21%).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom užití sa irbesartan dobre absorbuje: štúdie absolútnej biologickej dostupnosti ukázali hodnoty približne 60-80%. Súčasný príjem potravy biologickú dostupnosť irbesartanu významne neovplyvňuje. Väzba na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem je 53-93 litrov. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značenom ^{14}C 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripočítať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni konjugáciou s kyselinou glukurónovou a oxidáciou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartan glukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má zanedbateľný efekt.

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg (dvojnásobok maximálnej odporúčanej dávky); mechanizmus je neznámy. Maximum plazmatickej koncentrácie sa dosiahne 1,5-2 hodiny po perorálnom podaní. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3-3,5 ml/min. Počas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní od začiatku dávkovania raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu ($< 20\%$). V štúdií bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov).

Polčas terminálnej eliminácie sa však významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávky potrebná.

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľazou aj obličkami. Po perorálnom alebo i.v. podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči, zostatok v stolici. Menej ako 2% dávky sa vylúčili močom ako nezmenený irbesartan.

Farmakokinetika irbesartanu sa hodnotila u 23 hypertenzívnych detí po podaní jednotlivej alebo viacnásobnej dennej dávky irbesartanu (2 mg/kg) až do maximálnej dennej dávky 150 mg počas štyroch týždňov. Z týchto 23 detí bolo 21 hodnotených na porovnanie farmakokinetiky s dospelými (dvanásť detí bolo viac ako 12 ročných, deväť detí bolo od 6 do 12 rokov). Výsledky poukazujú na to, že pomer $C_{\max}$, AUC a klirensu bol porovnateľný ako u dospelých pacientov užívajúcich 150 mg irbesartanu denne. Limitovaná akumulácia irbesartanu (18%) v plazme sa pozorovala po opakovaní jednej dennej dávky.

Poškodenie funkcie obličiek: u pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Nie sú klinické skúsenosti s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu), ktoré sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Terapeutické dávky irbesartanu u ľudí nespôsobujú relevantnú hyperpláziu/hypertrofiu renálnych juxtaglomerulárnych buniek.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodný toxický účinok (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov bol abortus alebo skorá rezorpcia plodu pozorovaná pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Magneziumstearát
Koloidný hydratovaný oxid kremičitý
Predželatínovaný kukuričný škrob
Poloxamér 188

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 tabliet: 1 blister obsahujúci 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.
Škatuľa obsahujúca 28 tabliet: 2 blistre obsahujúce 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 tabliet: 4 blistre obsahujúce 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 98 tabliet: 7 blistrov obsahujúcich 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 x 1 tablety: 7 blistrov obsahujúcich 8 x 1 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivé dávky

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británie

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/375/001-005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. január 2007

Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan BMS 150 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 150 mg irbesartanu.

Pomocná látka: 30,75 mg monohydrátu laktózy v jednej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Biele až sivobiele, bikonvexné a oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2772 vyrytým na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Liečba ochorenia obličiek u pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2.typu ako súčasť antihypertenzívneho liekového režimu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Obvyklá odporúčaná počiatočná a udržiavacia dávka je 150 mg raz denne, užitá s jedlom alebo bez jedla. Irbesartan BMS v dávke 150 mg raz denne poskytuje lepšiu 24 hodinovú kontrolu krvného tlaku ako 75 mg. O začatí liečby so 75 mg možno uvažovať najmä u hemodialyzovaných pacientov a u starších ľudí nad 75 rokov.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dávkou 150 mg raz denne je možné dávku Irbesartan BMSu zvýšiť na 300 mg alebo pridať iné antihypertenzívum. Preukázalo sa, že pridanie diuretika, ako napríklad hydrochlorotiazidu, k Irbesartan BMSu má aditívny účinok (pozri časť 4.5).

U pacientov s hypertenziou a diabetom 2.typu sa liečba má začať dávkou 150 mg irbesartanu raz denne a postupne sa má zvyšovať na 300 mg raz denne, čo predstavuje preferovanú udržiavaciu dávku pri liečbe ochorenia obličiek.

Renálny benefit Irbesartan BMSu u pacientov s hypertenziou a diabetom 2.typu bol preukázaný v štúdiách, v ktorých sa irbesartan používal súčasne s inými antihypertenzívami, ak bol potrebný na dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku (pozri časť 5.1).

Poškodenie funkcie obličiek: nie je potrebné upravovať dávkovanie u pacientov s porušenou funkciou obličiek. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časť 4.4) sa má zvážiť nižšia úvodná dávka (75 mg).

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie. Nie sú klinické skúsenosti s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie pečene.

Starší pacienti: u pacientov starších ako 75 rokov je možné uvažovať o úvodnej dávke 75 mg, zvyčajne však nie je potrebné dávkovanie u starších ľudí upravovať.

Pediatrickí pacienti: irbesartan sa neodporúča používať u detí a mladistvých kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).
Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Deplécia intravaskulárneho objemu: symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo zvracaní. Tieto stavy by sa mali korigovať pred podaním Irbesartan BMSu.

Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie samotnej funkčnej obličky, ak sú liečení liekmi ovplyvňujúcimi renín-angiotenzín-aldosterónový systém. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Irbesartan BMSom, podobný účinok sa pri antagonistoch receptorov angiotenzínu II dá predpokladať.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Irbesartan BMS používa u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Irbesartan BMSu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

Hypertenzní pacienti s diabetom 2. typu a ochorením obličiek: účinky irbesartanu na výskyt renálnych a kardiovaskulárnych príhod neboli rovnaké u všetkých podskupín podrobených analýze, ktorá sa uskutočnila v rámci štúdie u pacientov s pokročilým ochorením obličiek. Obzvlášť sa účinky javili ako menej priaznivé u žien a u jedincov inej ako bielej rasy (pozri časť 5.1).

Hyperkaliémia: ako pri terapii inými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, počas liečby s Irbesartan BMSom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, obzvlášť pri renálnom poškodení, vrátane zjavnej proteínúrie spôsobenej diabetickým ochorením obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní. U rizikových pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s Irbesartan BMSom (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Irbesartan BMS.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním. Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov

s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

Tak, ako to bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, irbesartan a iní antagonisti angiotenzínu sú evidentne menej účinní pri znížení krvného tlaku u ľudí čiernej pleti než u príslušníkov iných rás, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii nízko-renínovej hypertenzie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

Gravidita: Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Laktóza: tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavým dedičným ochorením galaktózovej intolerancie, lapónskym deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú užívať tento liek.

Pediatrickí pacienti: irbesartan bol skúmaný v detskej populácii vo veku 6 až 16 rokov, ale súčasné údaje sú nedostatočné aby dokázali rozšírenie použitia u detí, kým budú dostupné ďalšie údaje (pozri časti 4.8, 5.5 a 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Diuretiká a iné antihypertenzíva: iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzné účinky irbesartanu; avšak Irbesartan BMS bol bezpečne podávaný s inými antihypertenzívami, akými sú betablokátory, dlhodobo pôsobiace blokátory kalciových kanálov a tiazidové diuretiká. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik môže viesť k objemovej deplecii a riziko hypotenzie sa zvyšuje v prípade úvodnej terapie Irbesartan BMSom.

Náhrady draslíka a draslík šetriace diuretiká: na základe skúseností s užívaním iných liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, súčasné podávanie draslík šetriacich diuretik, náhrad draslíka, substitúcia solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín), môže viesť k zvýšeniu hladiny sérového draslíka a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lítium: pri súčasnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zaznamenané reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity. Podobné účinky s irbesartanom boli doteraz veľmi zriedkavo zaznamenané. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisti angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršenia renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a potom po zahájení sprievodnej terapie sa musí zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukoronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podaním irbesartanu zmenená.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita:

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia AIIRA liečbe indukuje počas druhého a tretieho trimestra gravidity ľudskú fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Laktácia:

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Irbesartan BMSu počas dojčenia, Irbesartan BMS sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch irbesartanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by ju mohol ovplyvniť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebo-kontrolovaných štúdiách s hypertenziou nebol rozdiel v celkovom výskyte nežiaducich účinkov medzi skupinami na irbesartane (56,2%) a placebe (56,5%). Ukončenie terapie vzhľadom na nejaký klinický alebo laboratórny nežiaduci účinok malo nižší výskyt u pacientov liečených irbesartanom (3,3%) ako placebom liečených pacientov (4,5%). Výskyt nežiaducich účinkov nesúvisel s dávkou (v rozmedzí odporúčenej dávky), pohlavím, vekom, rasou alebo dĺžkou liečby.

U diabetických pacientov s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa ortostatický závrat alebo ortostatická hypotenzia vyskytli u 0,5% pacientov (t.j. menej často) ale prevyšujú placebo.

Nasledujúca tabuľka prezentuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v placebo-kontrolovaných štúdiách, v ktorých 1 965 hypertenzných pacientov používalo irbesartan. Údaje označené hviezdíčkou (*) sa vzťahujú na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli navyše u > 2% diabetických hypertenzných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou a ktoré prevyšovali placebo.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovných konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

- Veľmi časté: Hyperkaliémia* sa vyskytla častejšie u diabetických pacientov liečených irbesartanom než placebom. U diabetických pacientov s hypertenziou s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 29,4% pacientov v skupine na irbesartane v dávke 300 mg a u 22% pacientov v skupine na placebe. U diabetických pacientov s hypertenziou s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 46,3% pacientov v skupine na irbesartane a 26,3% pacientov v skupine na placebe.
- Časté: významné zvýšenia plazmatickej kreatínkinázy boli často pozorované u jedincov liečených irbesartanom (1,7%). Žiadne z týchto zvýšení nebolo spojené s identifikovateľnými klinickými muskuloskeletálnymi udalosťami. U 1,7% hypertenzných pacientov s pokročilým diabetickým ochorením obličiek liečených irbesartanom sa vyskytol pokles hemoglobínu*, ktorý nebol klinicky významný.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

- Menej časté: tachykardia

Poruchy nervového systému:

- Časté: závrat, ortostatický závrat*

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

- Menej časté: kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

- Časté: nauzea/vracanie
Menej časté: hnačka, dyspepsia/pyróza

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

- Časté: muskuloskeletálna bolesť*

Poruchy ciev:

- Časté: ortostatická hypotenzia*
Menej časté: sčervenanie pokožky

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

- Časté: únava
Menej časté: bolesť na hrudníku

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

- Menej časté: sexuálna dysfunkcia

Nasledujúce dodatočné nežiaduce účinky boli hlásené počas post-marketingových skúseností; boli získané zo spontánnych hlásení, a preto častosť týchto nežiaducich účinkov nie je známa:

Poruchy nervového systému:

- Bolesť hlavy

Poruchy ucha a labyrintu:

- Tinnitus

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

- Porucha chuti

Poruchy obličiek a močových ciest:

Porušená funkcia obličiek zahŕňajúca prípady obličkového zlyhania u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Leukocytoklastická vaskulitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Artralgia, myalgia (v niektorých prípadoch spájaná so zvýšenými plazmatickými hladinami kreatínkinázy), svalové kŕče

Poruchy metabolizmu a výživy:

Hyperkaliémia

Poruchy imunitného systému:

Hypersenzitívne reakcie ako sú angioedém, vyrážka, urtikária

Poruchy pečene a žľazových ciest:

Hepatitída, abnormálna funkcia pečene

Pediatrickí pacienti: v randomizovanom skúšaní 318 hypertenzívnych detí a mladistvých vo veku od 6 do 16 rokov sa vyskytli nasledujúce súvisiace nežiaduce udalosti v 3 týždňovej dvojito zaslepanej fáze: bolesť hlavy (7,9%), hypotenzia (2,2%), závrat (1,9%), kašeľ (0,9%). V 26 týždňovom otvorenom období tohto skúšania sa najčastejšie vyskytli laboratórne abnormality ako zvýšenie kreatinínu (6,5%) a zvýšenie hodnôt CK o 2% u detských príjemcov.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s dospelými osobami, vystavenými dávkami až do 900 mg/deň počas 8 týždňov, neodhalili žiadnu toxicitu. Ako najpravdepodobnejšie prejavy predávkovania sa predpokladajú hypotenzia a tachykardia; môže sa vyskytnúť aj bradykardia. O liečbe predávkovania Irbesartan BMSom nie sú dostupné špecifické informácie. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri predávkovaní môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty Angiotenzínu-II, samotné.
ATC kód C09CA04.

Mechanizmus účinku: irbesartan je účinný, po perorálnom užití aktívny selektívny antagonista receptora angiotenzínu II (typ AT₁). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu II sprostredkované AT₁ receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu II (AT₁) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka. Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza II), enzým tvoriaci angiotenzín II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Klinická účinnosť:

Hypertenzia

Irbesartan znižuje tlak krvi s minimálnou zmenou srdcovej frekvencie. Zníženie tlaku krvi je dávkovo závislé s tendenciou smerovať k plateau pri dávkach nad 300 mg raz denne. Dávky 150-300 mg raz

denne znižujú tlak krvi v sediacej alebo ležiacej polohe v najnižšom bode účinku (t.j. 24 hodín po podaní) v priemere o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) viac ako placebo.

Vrchol poklesu krvného tlaku sa dosiahne do 3-6 hodín po užití a antihypertenzný účinok pretrváva aspoň 24 hodín. Po 24 hodinách bola redukcia krvného tlaku pri odporúčaných dávkach 60-70% maximálnej diastolickej a systolickej odpovede. Najnižšia a priemerná odpoveď po 24 hodinách pri dávke 150 mg raz denne bola podobná, ako pri tej istej celkovej dávke podanej v dvoch denných dávkach.

Evidentné zníženie krvného tlaku Irbesartan BMSom nastane do 1-2 týždňov, s maximálnym účinkom do 4-6 týždňov po začiatku liečby. Počas dlhodobej liečby antihypertenzívny účinok pretrváva. Po prerušení liečby sa krvný tlak postupne vracia k pôvodným hodnotám. Rebound fenomén hypertenzie nebol pozorovaný.

Tiazidové diuretiká majú pri liečbe irbesartanom aditívny účinok na zníženie krvného tlaku. U pacientov nedostatočne kontrolovaných samotným irbesartanom vedie pridanie nízkej dávky hydrochlorotiazidu (12,5 mg) raz denne k irbesartanu k ďalšej redukcii tlaku krvi v najnižšom bode účinku o 7-10/3-6 mm Hg (systolický/diastolický) v porovnaní s placebom.

Účinnosť Irbesartan BMSu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak, ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, pacienti čiernej pleti s hypertenziou odpovedali na monoterapiu irbesartanom v menšej miere. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlorotiazidu (napr. 12,5 mg denne), antihypertenzívna odpoveď sa u pacientov čiernej pleti približuje účinku u beloškých pacientov.

Irbesartan nemá klinicky významný účinok na koncentráciu kyseliny močovej v sére alebo na sekréciu kyseliny močovej močom.

Zníženie krvného tlaku s 0,5 mg/kg (nizkými), 1,5 mg/kg (strednými) a 4,5 mg/kg (vysokými) cieľovými titrovanými dávkami irbesartanu sa pozorovalo u 318 hypertenzívnych alebo rizikových (diabetických, rodinná anamnéza hypertenzie) detí a mladistvých vo veku 6 až 16 rokov počas trojtýždňového obdobia. Na konci troch týždňov bolo priemerné zníženie z pôvodných hodnôt v primárnej účinnosti kolísavé, ustálený systolický krvný tlak (SeSBP) bol 11,7 mmHg (nízka dávka), 9,3 mmHg (stredná dávka), 13,2 mmHg (vysoká dávka). Medzi týmito dávkami nie je zrejмый signifikantný rozdiel. Dosiahnutá priemerná zmena ustáleného diastolického krvného tlaku (SeDBP) bola nasledovná: 3,8 mmHg (nízka dávka), 3,2 mmHg (stredná dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). Počas nasledujúceho dvojtýždňového obdobia boli pacienti randomizovaní buď na liečivo, alebo placebo, pacienti užívajúci placebo mali zvýšenie 2,4 a 2,0 mmHg u SeSBP a SeDBP v porovnaní s +0,1 a -0,3 mmHg zmenami u týchto všetkých dávok irbesartanu (pozri časť 4.2).

Hypertenzia a diabetes 2. typu s ochorením obličiek

Štúdia „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)“ ukazuje, že irbesartan znižuje progresiu ochorenia obličiek u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou. IDNT bola dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia sledujúca morbiditu a mortalitu, ktorá porovnávala Irbesartan BMS, amlodipín a placebo. Štúdie sa zúčastnilo 1715 hypertenzných pacientov s diabetom 2. typu, proteinúriou ≥ 900 mg/deň a hladinou kreatinínu v sére 1,0-3,0 mg/dl, u ktorých sa skúmali dlhodobé účinky (v priemere 2,6 roka) Irbesartan BMSu na progresiu ochorenia obličiek a celkovú mortalitu. Pacientom bol titrovaný Irbesartan BMS v dávke od 75 mg až po udržiavaciu dávku 300 mg, amlodipín od 2,5 mg do 10 mg alebo placebo podľa tolerancie. Pacientom zo všetkých liečených skupín boli typicky podané 2 až 4 antihypertenzíva (napr. diuretiká, betablokátory, alfablokátory), z dôvodu dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku $\leq 135/85$ mmHg alebo redukcie systolického tlaku o 10 mmHg, ak boli východzie hodnoty > 160 mmHg. Cieľové hodnoty krvného tlaku dosiahlo v placebo skupine šesťdesiat percent (60%) pacientov, zatiaľ čo v irbesartanovej a v amlodipínovej skupine bola táto hodnota dosiahnutá u 76% a 78%. Irbesartan významne znížil relatívne riziko výskytu primárneho kombinovaného koncového ukazovateľa, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne štádium ochorenia obličiek (ESRD) alebo celkovej mortality. Približne 33% pacientov v skupine liečenej irbesartanom dosiahlo primárny renálny kombinovaný ukazovateľ v porovnaní s 39% a 41% pacientov v placebovej a amlodipínom liečenej skupine [20% redukcia relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,024$) a 23% redukcia relatívneho rizika v porovnaní s amlodipínom ($p = 0,006$)]. Ak boli jednotlivé komponenty primárneho koncového ukazovateľa analyzované samostatne, nebol pozorovaný účinok na celkovú mortalitu, avšak na druhej strane bol

pozorovaný pozitívny trend v znížení ESRD a významné zníženie zdvojnásobenia hladín kreatinínu v sére.

Liečebný efekt bol posudzovaný v podskupinách rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku, dĺžky trvania diabetu, východiskových hodnôt krvného tlaku, sérového kreatinínu a miery exkrécie albumínu. V ženskej a podskupine pacientov čiernej pleti, ktoré z celkovej populácie zúčastňujúcej sa štúdie predstavovali 32% a 26%, renálny benefit nebol zrejmý, hoci sa pri hodnotení intervalov spoľahlivosti nedal úplne vylúčiť. Čo sa týka sekundárneho koncového ukazovateľa, výskytu fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, nebol v celej sledovanej populácii medzi tromi skupinami pozorovaný žiadny rozdiel. V irbesartanovej skupine bol však pozorovaný zvýšený výskyt nefatálneho IM u žien a znížený výskyt nefatálneho IM u mužov oproti placebo. Zvýšený výskyt nefatálneho IM a cievnnej mozgovej príhody bol pozorovaný u žien liečených irbesartanom oproti liečbe amlodipínom. V celkovej populácii sa znížil počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhania. Pre tieto zistenia u žien sa nenašlo žiadne primerané vysvetlenie.

Štúdia „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)“ ukazuje, že irbesartan v dávke 300 mg odďaľuje progresiu mikroalbuminúrie do zjavnej proteinúrie. IRMA 2 bola placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia sledujúca morbiditu, ktorej sa zúčastnilo 590 pacientov s diabetom 2. typu, mikroalbuminúriou (30-300 mg/deň) a normálnou funkciou obličiek (hodnota kreatinínu v sére $\leq 1,5$ mg/dl u mužov a $\leq 1,1$ mg/dl u žien). Štúdia skúmala dlhodobé účinky (2 roky) Irbesartan BMSu na progresiu mikroalbuminúrie do klinickej (zjavnej) proteinúrie (miera exkrécie močového albumínu (UAER) > 300 mg/deň a zvýšenie v UAER najmenej o 30% od východiskovej hodnoty). Cieľová hodnota krvného tlaku bola $\leq 135/85$ mmHg. Ďalšie antihypertenzíva (s vylúčením ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu II a kalciových blokátorov dihydropyridínového typu) boli pridané podľa potreby na dosiahnutie cieľovej hodnoty krvného tlaku. Vo všetkých liečebných skupinách boli dosiahnuté podobné hodnoty krvného tlaku, v skupine liečenej irbesartanom s dávkou 300 mg dosiahlo sledovaný ukazovateľ klinickej proteinúrie menej jedincov (5,2%) ako v skupine s placebo (14,9%) alebo irbesartanom v dávke 150 mg (9,7%), čo predstavuje 70% zníženie relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,0004$) v prípade vyššej dávky. Počas prvých troch mesiacov liečby nebolo pozorované sprievodné zlepšenie glomerulárnej filtrácie (GFR). Spomalenie progresie do klinickej proteinúrie bolo zjavné už v prvých troch mesiacoch a pokračovalo počas nasledujúcich 2 rokov. Regresia k normoalbuminúrii (< 30 mg/deň) sa oveľa častejšie vyskytovala v skupine s Irbesartan BMSom 300 mg (34%), v porovnaní so skupinou s placebo (21%).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom užití sa irbesartan dobre absorbuje: štúdie absolútnej biologickej dostupnosti ukázali hodnoty približne 60-80%. Súčasný príjem potravy biologickú dostupnosť irbesartanu významne neovplyvňuje. Väzba na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem je 53-93 litrov. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značenom ^{14}C 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripočítať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni konjugáciou s kyselinou glukurónovou a oxidáciou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartan glukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má zanedbateľný efekt.

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg (dvojnásobok maximálnej odporúčanej dávky); mechanizmus je neznámy. Maximum plazmatickej koncentrácie sa dosiahne 1,5-2 hodiny po perorálnom podaní. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3-3,5 ml/min. Počas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní od začiatku dávkovania raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu ($< 20\%$). V štúdií bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov).

Polčas terminálnej eliminácie sa však významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávky potrebná.

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľučou aj obličkami. Po perorálnom alebo i.v. podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči, zostatok v stolici. Menej ako 2% dávky sa vylúčili močom ako nezmenený irbesartan.

Farmakokinetika irbesartanu sa hodnotila u 23 hypertenzívnych detí po podaní jednotlivej alebo viacnásobnej dennej dávky irbesartanu (2 mg/kg) až do maximálnej dennej dávky 150 mg počas štyroch týždňov. Z týchto 23 detí bolo 21 hodnotených na porovnávanie farmakokinetiky s dospelými (dvanásť detí bolo viac ako 12 ročných, deväť detí bolo od 6 do 12 rokov). Výsledky poukazujú na to, že pomer C_{max} , AUC a klirensu bol porovnateľný ako u dospelých pacientov užívajúcich 150 mg irbesartanu denne. Limitovaná akumulácia irbesartanu (18%) v plazme sa pozorovala po opakovaní jednej dennej dávky.

Poškodenie funkcie obličiek: u pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Nie sú klinické skúsenosti s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu), ktoré sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Terapeutické dávky irbesartanu u ľudí nespôsobujú relevantnú hyperpláziu/hypertrofiu renálnych juxtaglomerulárnych buniek.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodný toxický účinok (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov bol abortus alebo skorá rezorpcia plodu pozorovaná pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Magneziumstearát
Koloidný hydratovaný oxid kremičitý
Predželatínovaný kukuričný škrob
Poloxamér 188

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 tabliet: 1 blister obsahujúci 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.
Škatuľa obsahujúca 28 tabliet: 2 blistre obsahujúce 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 tabliet: 4 blistre obsahujúce 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 98 tabliet: 7 blistrov obsahujúcich 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 x 1 tablety: 7 blistrov obsahujúcich 8 x 1 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivé dávky

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británie

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/375/006-010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. január 2007

Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan BMS 300 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 300 mg irbesartanu.

Pomocná látka: 61,50 mg monohydrátu laktózy v jednej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

Biele až sivobiele, bikonvexné a oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2773 vyrytým na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Liečba ochorenia obličiek u pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2.typu ako súčasť antihypertenzívneho liekového režimu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Obvyklá odporúčaná počiatočná a udržiavacia dávka je 150 mg raz denne, užitá s jedlom alebo bez jedla. Irbesartan BMS v dávke 150 mg raz denne poskytuje lepšiu 24 hodinovú kontrolu krvného tlaku ako 75 mg. O začatí liečby so 75 mg možno uvažovať najmä u hemodialyzovaných pacientov a u starších ľudí nad 75 rokov.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dávkou 150 mg raz denne je možné dávku Irbesartan BMSu zvýšiť na 300 mg alebo pridať iné antihypertenzívum. Preukázalo sa, že pridanie diuretika, ako napríklad hydrochlorotiazidu, k Irbesartan BMSu má aditívny účinok (pozri časť 4.5).

U pacientov s hypertenziou a diabetom 2.typu sa liečba má začať dávkou 150 mg irbesartanu raz denne a postupne sa má zvyšovať na 300 mg raz denne, čo predstavuje preferovanú udržiavaciu dávku pri liečbe ochorenia obličiek.

Renálny benefit Irbesartan BMSu u pacientov s hypertenziou a diabetom 2.typu bol preukázaný v štúdiách, v ktorých sa irbesartan používal súčasne s inými antihypertenzívami, ak bol potrebný na dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku (pozri časť 5.1).

Poškodenie funkcie obličiek: nie je potrebné upravovať dávkovanie u pacientov s porušenou funkciou obličiek. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časť 4.4) sa má zvážiť nižšia úvodná dávka (75 mg).

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie. Nie sú klinické skúsenosti s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie pečene.

Starší pacienti: u pacientov starších ako 75 rokov je možné uvažovať o úvodnej dávke 75 mg, zvyčajne však nie je potrebné dávkovanie u starších ľudí upravovať.

Pediatrickí pacienti: irbesartan sa neodporúča používať u detí a mladistvých kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).
Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Deplécia intravaskulárneho objemu: symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo zvracaní. Tieto stavy by sa mali korigovať pred podaním Irbesartan BMSu.

Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie samotnej funkčnej obličky, ak sú liečení liekmi ovplyvňujúcimi renín-angiotenzín-aldosterónový systém. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Irbesartan BMSom, podobný účinok sa pri antagonistoch receptorov angiotenzínu II dá predpokladať.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Irbesartan BMS používa u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Irbesartan BMSu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

Hypertenzní pacienti s diabetom 2. typu a ochorením obličiek: účinky irbesartanu na výskyt renálnych a kardiovaskulárnych príhod neboli rovnaké u všetkých podskupín podrobených analýze, ktorá sa uskutočnila v rámci štúdie u pacientov s pokročilým ochorením obličiek. Obzvlášť sa účinky javili ako menej priaznivé u žien a u jedincov inej ako bielej rasy (pozri časť 5.1).

Hyperkaliémia: ako pri terapii inými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, počas liečby s Irbesartan BMSom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, obzvlášť pri renálnom poškodení, vrátane zjavnej proteínúrie spôsobenej diabetickým ochorením obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní. U rizikových pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s Irbesartan BMSom (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace cez inhibíciu renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Irbesartan BMS.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním. Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov

s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

Tak, ako to bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, irbesartan a iní antagonisti angiotenzínu sú evidentne menej účinní pri znížení krvného tlaku u ľudí čiernej pleti než u príslušníkov iných rás, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii nízko-renínovej hypertenzie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

Gravidita: Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Laktóza: tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavým dedičným ochorením galaktózovej intolerancie, lapónskym deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú užívať tento liek.

Pediatrickí pacienti: irbesartan bol skúmaný v detskej populácii vo veku 6 až 16 rokov, ale súčasné údaje sú nedostatočné aby dokázali rozšírenie použitia u detí, kým budú dostupné ďalšie údaje (pozri časti 4.8, 5.5 a 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Diuretiká a iné antihypertenzíva: iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzné účinky irbesartanu; avšak Irbesartan BMS bol bezpečne podávaný s inými antihypertenzívami, akými sú betablokátory, dlhodobo pôsobiace blokátory kalciových kanálov a tiazidové diuretiká. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik môže viesť k objemovej deplecii a riziko hypotenzie sa zvyšuje v prípade úvodnej terapie Irbesartan BMSom.

Náhrady draslíka a draslík šetriace diuretiká: na základe skúseností s užívaním iných liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, súčasné podávanie draslík šetriacich diuretik, náhrad draslíka, substitúcia solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín), môže viesť k zvýšeniu hladiny sérového draslíka a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lítium: pri súčasnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zaznamenané reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity. Podobné účinky s irbesartanom boli doteraz veľmi zriedkavo zaznamenané. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisti angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršenia renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a potom po zahájení sprievodnej terapie sa musí zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukoronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podaním irbesartanu zmenená.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita:

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia AIIRA liečbe indukuje počas druhého a tretieho trimestra gravidity ľudskú fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Laktácia:

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Irbesartan BMSu počas dojčenia, Irbesartan BMS sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch irbesartanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by ju mohol ovplyvniť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebo-kontrolovaných štúdiách s hypertenziou nebol rozdiel v celkovom výskyte nežiaducich účinkov medzi skupinami na irbesartane (56,2%) a placebe (56,5%). Ukončenie terapie vzhľadom na nejaký klinický alebo laboratórny nežiaduci účinok malo nižší výskyt u pacientov liečených irbesartanom (3,3%) ako placebom liečených pacientov (4,5%). Výskyt nežiaducich účinkov nesúvisel s dávkou (v rozmedzí odporúčenej dávky), pohlavím, vekom, rasou alebo dĺžkou liečby.

U diabetických pacientov s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa ortostatický závrat alebo ortostatická hypotenzia vyskytli u 0,5% pacientov (t.j. menej často) ale prevyšujú placebo.

Nasledujúca tabuľka prezentuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v placebo-kontrolovaných štúdiách, v ktorých 1 965 hypertenzných pacientov používalo irbesartan. Údaje označené hviezdíčkou (*) sa vzťahujú na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli navyše u > 2% diabetických hypertenzných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou a ktoré prevyšovali placebo.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovných konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

- Veľmi časté: Hyperkaliémia* sa vyskytla častejšie u diabetických pacientov liečených irbesartanom než placebom. U diabetických pacientov s hypertenziou s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 29,4% pacientov v skupine na irbesartane v dávke 300 mg a u 22% pacientov v skupine na placebe. U diabetických pacientov s hypertenziou s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 46,3% pacientov v skupine na irbesartane a 26,3% pacientov v skupine na placebe.
- Časté: významné zvýšenia plazmatickej kreatínkinázy boli často pozorované u jedincov liečených irbesartanom (1,7%). Žiadne z týchto zvýšení nebolo spojené s identifikovateľnými klinickými muskuloskeletálnymi udalosťami. U 1,7% hypertenzných pacientov s pokročilým diabetickým ochorením obličiek liečených irbesartanom sa vyskytol pokles hemoglobínu*, ktorý nebol klinicky významný.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

- Menej časté: tachykardia

Poruchy nervového systému:

- Časté: závrat, ortostatický závrat*

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

- Menej časté: kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

- Časté: nauzea/vracanie
Menej časté: hnačka, dyspepsia/pyróza

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

- Časté: muskuloskeletálna bolesť*

Poruchy ciev:

- Časté: ortostatická hypotenzia*
Menej časté: sčervenanie pokožky

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

- Časté: únava
Menej časté: bolesť na hrudníku

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

- Menej časté: sexuálna dysfunkcia

Nasledujúce dodatočné nežiaduce účinky boli hlásené počas post-marketingových skúseností; boli získané zo spontánnych hlásení, a preto častosť týchto nežiaducich účinkov nie je známa:

Poruchy nervového systému:

- Bolesť hlavy

Poruchy ucha a labyrintu:

- Tinnitus

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

- Porucha chuti

Poruchy obličiek a močových ciest:

Porušená funkcia obličiek zahŕňajúca prípady obličkového zlyhania u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Leukocytoklastická vaskulitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Artralgia, myalgia (v niektorých prípadoch spájaná so zvýšenými plazmatickými hladinami kreatínkinázy), svalové kŕče

Poruchy metabolizmu a výživy:

Hyperkaliémia

Poruchy imunitného systému:

Hypersenzitívne reakcie ako sú angioedém, vyrážka, urtikária

Poruchy pečene a žľazových ciest:

Hepatitída, abnormálna funkcia pečene

Pediatrickí pacienti: v randomizovanom skúšaní 318 hypertenzívnych detí a mladistvých vo veku od 6 do 16 rokov sa vyskytli nasledujúce súvisiace nežiaduce udalosti v 3 týždňovej dvojito zaslepanej fáze: bolesť hlavy (7,9%), hypotenzia (2,2%), závrat (1,9%), kašeľ (0,9%). V 26 týždňovom otvorenom období tohto skúšania sa najčastejšie vyskytli laboratórne abnormality ako zvýšenie kreatinínu (6,5%) a zvýšenie hodnôt CK o 2% u detských príjemcov.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s dospelými osobami, vystavenými dávkami až do 900 mg/deň počas 8 týždňov, neodhalili žiadnu toxicitu. Ako najpravdepodobnejšie prejavy predávkovania sa predpokladajú hypotenzia a tachykardia; môže sa vyskytnúť aj bradykardia. O liečbe predávkovania Irbesartan BMSom nie sú dostupné špecifické informácie. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri predávkovaní môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty Angiotenzínu-II, samotné.
ATC kód C09CA04.

Mechanizmus účinku: irbesartan je účinný, po perorálnom užití aktívny selektívny antagonista receptora angiotenzínu II (typ AT₁). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu II sprostredkované AT₁ receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu II (AT₁) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka. Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza II), enzým tvoriaci angiotenzín II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Klinická účinnosť:

Hypertenzia

Irbesartan znižuje tlak krvi s minimálnou zmenou srdcovej frekvencie. Zníženie tlaku krvi je dávkovo závislé s tendenciou smerovať k plateau pri dávkach nad 300 mg raz denne. Dávky 150-300 mg raz

denne znižujú tlak krvi v sediacej alebo ležiacej polohe v najnižšom bode účinku (t.j. 24 hodín po podaní) v priemere o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) viac ako placebo.

Vrchol poklesu krvného tlaku sa dosiahne do 3-6 hodín po užití a antihypertenzný účinok pretrváva aspoň 24 hodín. Po 24 hodinách bola redukcia krvného tlaku pri odporúčaných dávkach 60-70% maximálnej diastolickej a systolickej odpovede. Najnižšia a priemerná odpoveď po 24 hodinách pri dávke 150 mg raz denne bola podobná, ako pri tej istej celkovej dávke podanej v dvoch denných dávkach.

Evidentné zníženie krvného tlaku Irbesartan BMSom nastane do 1-2 týždňov, s maximálnym účinkom do 4-6 týždňov po začiatku liečby. Počas dlhodobej liečby antihypertenzívny účinok pretrváva. Po prerušení liečby sa krvný tlak postupne vracia k pôvodným hodnotám. Rebound fenomén hypertenzie nebol pozorovaný.

Tiazidové diuretiká majú pri liečbe irbesartanom aditívny účinok na zníženie krvného tlaku. U pacientov nedostatočne kontrolovaných samotným irbesartanom vedie pridanie nízkej dávky hydrochlorotiazidu (12,5 mg) raz denne k irbesartanu k ďalšej redukcii tlaku krvi v najnižšom bode účinku o 7-10/3-6 mm Hg (systolický/diastolický) v porovnaní s placebom.

Účinnosť Irbesartan BMSu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak, ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, pacienti čiernej pleti s hypertenziou odpovedali na monoterapiu irbesartanom v menšej miere. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlorotiazidu (napr. 12,5 mg denne), antihypertenzívna odpoveď sa u pacientov čiernej pleti približuje účinku u beloškých pacientov.

Irbesartan nemá klinicky významný účinok na koncentráciu kyseliny močovej v sére alebo na sekréciu kyseliny močovej močom.

Zníženie krvného tlaku s 0,5 mg/kg (nizkými), 1,5 mg/kg (strednými) a 4,5 mg/kg (vysokými) cieľovými titrovanými dávkami irbesartanu sa pozorovalo u 318 hypertenzívnych alebo rizikových (diabetických, rodinná anamnéza hypertenzie) detí a mladistvých vo veku 6 až 16 rokov počas trojtýždňového obdobia. Na konci troch týždňov bolo priemerné zníženie z pôvodných hodnôt v primárnej účinnosti kolísavé, ustálený systolický krvný tlak (SeSBP) bol 11,7 mmHg (nízka dávka), 9,3 mmHg (stredná dávka), 13,2 mmHg (vysoká dávka). Medzi týmito dávkami nie je zrejмый signifikantný rozdiel. Dosiadnutá priemerná zmena ustáleného diastolického krvného tlaku (SeDBP) bola nasledovná: 3,8 mmHg (nízka dávka), 3,2 mmHg (stredná dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). Počas nasledujúceho dvojtýždňového obdobia boli pacienti randomizovaní buď na liečivo, alebo placebo, pacienti užívajúci placebo mali zvýšenie 2,4 a 2,0 mmHg u SeSBP a SeDBP v porovnaní s +0,1 a -0,3 mmHg zmenami u týchto všetkých dávok irbesartanu (pozri časť 4.2).

Hypertenzia a diabetes 2. typu s ochorením obličiek

Štúdia „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)“ ukazuje, že irbesartan znižuje progresiu ochorenia obličiek u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou. IDNT bola dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia sledujúca morbiditu a mortalitu, ktorá porovnávala Irbesartan BMS, amlodipín a placebo. Štúdie sa zúčastnilo 1715 hypertenzných pacientov s diabetom 2. typu, proteinúriou ≥ 900 mg/deň a hladinou kreatinínu v sére 1,0-3,0 mg/dl, u ktorých sa skúmali dlhodobé účinky (v priemere 2,6 roka) Irbesartan BMSu na progresiu ochorenia obličiek a celkovú mortalitu. Pacientom bol titrovaný Irbesartan BMS v dávke od 75 mg až po udržiavaciu dávku 300 mg, amlodipín od 2,5 mg do 10 mg alebo placebo podľa tolerancie. Pacientom zo všetkých liečených skupín boli typicky podané 2 až 4 antihypertenzíva (napr. diuretiká, betablokátory, alfablokátory), z dôvodu dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku $\leq 135/85$ mmHg alebo redukcie systolického tlaku o 10 mmHg, ak boli východzie hodnoty > 160 mmHg. Cieľové hodnoty krvného tlaku dosiahlo v placebo skupine šesťdesiat percent (60%) pacientov, zatiaľ čo v irbesartanovej a v amlodipínovej skupine bola táto hodnota dosiahnutá u 76% a 78%. Irbesartan významne znížil relatívne riziko výskytu primárneho kombinovaného koncového ukazovateľa, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne štádium ochorenia obličiek (ESRD) alebo celkovej mortality. Približne 33% pacientov v skupine liečenej irbesartanom dosiahlo primárny renálny kombinovaný ukazovateľ v porovnaní s 39% a 41% pacientov v placebovej a amlodipínom liečenej skupine [20% redukcia relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,024$) a 23% redukcia relatívneho rizika v porovnaní s amlodipínom ($p = 0,006$)]. Ak boli jednotlivé komponenty primárneho koncového ukazovateľa analyzované samostatne, nebol pozorovaný účinok na celkovú mortalitu, avšak na druhej strane bol

pozorovaný pozitívny trend v znížení ESRD a významné zníženie zdvojnásobenia hladín kreatinínu v sére.

Liečebný efekt bol posudzovaný v podskupinách rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku, dĺžky trvania diabetu, východiskových hodnôt krvného tlaku, sérového kreatinínu a miery exkrécie albumínu. V ženskej a podskupine pacientov čiernej pleti, ktoré z celkovej populácie zúčastňujúcej sa štúdie predstavovali 32% a 26%, renálny benefit nebol zrejмый, hoci sa pri hodnotení intervalov spoľahlivosti nedal úplne vylúčiť. Čo sa týka sekundárneho koncového ukazovateľa, výskytu fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, nebol v celej sledovanej populácii medzi troma skupinami pozorovaný žiadny rozdiel. V irbesartanovej skupine bol však pozorovaný zvýšený výskyt nefatálneho IM u žien a znížený výskyt nefatálneho IM u mužov oproti placebo. Zvýšený výskyt nefatálneho IM a cievej mozgovej príhody bol pozorovaný u žien liečených irbesartanom oproti liečbe amlodipínom. V celkovej populácii sa znížil počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhania. Pre tieto zistenia u žien sa nenašlo žiadne primerané vysvetlenie.

Štúdia „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)“ ukazuje, že irbesartan v dávke 300 mg odďaľuje progresiu mikroalbuminúrie do zjavnej proteinúrie. IRMA 2 bola placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia sledujúca morbiditu, ktorej sa zúčastnilo 590 pacientov s diabetom 2. typu, mikroalbuminúriou (30-300 mg/deň) a normálnou funkciou obličiek (hodnota kreatinínu v sére $\leq 1,5$ mg/dl u mužov a $\leq 1,1$ mg/dl u žien). Štúdia skúmala dlhodobé účinky (2 roky) Irbesartan BMSu na progresiu mikroalbuminúrie do klinickej (zjavnej) proteinúrie (miera exkrécie močového albumínu (UAER) > 300 mg/deň a zvýšenie v UAER najmenej o 30% od východiskovej hodnoty). Cieľová hodnota krvného tlaku bola $\leq 135/85$ mmHg. Ďalšie antihypertenzíva (s vylúčením ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu II a kalciových blokátorov dihydropyridínového typu) boli pridané podľa potreby na dosiahnutie cieľovej hodnoty krvného tlaku. Vo všetkých liečebných skupinách boli dosiahnuté podobné hodnoty krvného tlaku, v skupine liečenej irbesartanom s dávkou 300 mg dosiahlo sledovaný ukazovateľ klinickej proteinúrie menej jedincov (5,2%) ako v skupine s placebo (14,9%) alebo irbesartanom v dávke 150 mg (9,7%), čo predstavuje 70% zníženie relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,0004$) v prípade vyššej dávky. Počas prvých troch mesiacov liečby nebolo pozorované sprievodné zlepšenie glomerulárnej filtrácie (GFR). Spomalenie progresie do klinickej proteinúrie bolo zjavné už v prvých troch mesiacoch a pokračovalo počas nasledujúcich 2 rokov. Regresia k normoalbuminúrii (< 30 mg/deň) sa oveľa častejšie vyskytovala v skupine s Irbesartan BMSom 300 mg (34%), v porovnaní so skupinou s placebo (21%).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom užití sa irbesartan dobre absorbuje: štúdie absolútnej biologickej dostupnosti ukázali hodnoty približne 60-80%. Súčasný príjem potravy biologickú dostupnosť irbesartanu významne neovplyvňuje. Väzba na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem je 53-93 litrov. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značenom ^{14}C 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripočítať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni konjugáciou s kyselinou glukurónovou a oxidáciou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartan glukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má zanedbateľný efekt.

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovacom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg (dvojnásobok maximálnej odporúčanej dávky); mechanizmus je neznámy. Maximum plazmatickej koncentrácie sa dosiahne 1,5-2 hodiny po perorálnom podaní. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3-3,5 ml/min. Počas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní od začiatku dávkovania raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu ($< 20\%$). V štúdií bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými (18-40 rokov).

Polčas terminálnej eliminácie sa však významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávky potrebná.

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľazou aj obličkami. Po perorálnom alebo i.v. podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči, zostatok v stolici. Menej ako 2% dávky sa vylúčili močom ako nezmenený irbesartan.

Farmakokinetika irbesartanu sa hodnotila u 23 hypertenzívnych detí po podaní jednotlivej alebo viacnásobnej dennej dávky irbesartanu (2 mg/kg) až do maximálnej dennej dávky 150 mg počas štyroch týždňov. Z týchto 23 detí bolo 21 hodnotených na porovnanie farmakokinetiky s dospelými (dvanásť detí bolo viac ako 12 ročných, deväť detí bolo od 6 do 12 rokov). Výsledky poukazujú na to, že pomer $C_{\max}$, AUC a klirensu bol porovnateľný ako u dospelých pacientov užívajúcich 150 mg irbesartanu denne. Limitovaná akumulácia irbesartanu (18%) v plazme sa pozorovala po opakovaní jednej dennej dávky.

Poškodenie funkcie obličiek: u pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu, nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Nie sú klinické skúsenosti s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu), ktoré sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Terapeutické dávky irbesartanu u ľudí nespôsobujú relevantnú hyperpláziu/hypertrofiu renálnych juxtaglomerulárnych buniek.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite a karcinogenite.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodný toxický účinok (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov bol abortus alebo skorá rezorpcia plodu pozorovaná pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Magneziumstearát
Koloidný hydratovaný oxid kremičitý
Predželatínovaný kukuričný škrob
Poloxamér 188

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 tabliet: 1 blister obsahujúci 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.
Škatuľa obsahujúca 28 tabliet: 2 blistre obsahujúce 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 tabliet: 4 blistre obsahujúce 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 98 tabliet: 7 blistrov obsahujúcich 14 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.
Škatuľa obsahujúca 56 x 1 tablety: 7 blistrov obsahujúcich 8 x 1 tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivé dávky

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Británie

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/375/011-015

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. január 2007

Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan BMS 75 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg irbesartanu.

Pomocná látka: 25,50 mg monohydrátu laktózy v jednej filmom obalenej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Biele až sivobiele, bikonvexné a oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2871 vyrytým na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Liečba ochorenia obličiek u pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2. typu ako súčasť antihypertenzívneho liekového režimu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zvyčajná odporúčaná počiatočná a udržiavacia dávka je 150 mg raz denne, užitá s jedlom alebo bez jedla. Irbesartan BMS v dávke 150 mg raz denne poskytuje lepšiu 24 hodinovú kontrolu krvného tlaku ako 75 mg. O začatí liečby so 75 mg možno uvažovať najmä u hemodialyzovaných pacientov a u starších ľudí nad 75 rokov.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dávkou 150 mg raz denne je možné dávku Irbesartan BMSu zvýšiť na 300 mg alebo pridať iné antihypertenzívum. Preukázalo sa, že pridanie diuretika, ako napríklad hydrochlórotiazidu k Irbesartan BMSu má aditívny účinok (pozri časť 4.5).

U pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu sa má začať dávkou 150 mg irbesartanu raz denne a postupne sa má zvyšovať na 300 mg raz denne, čo predstavuje uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe ochorenia obličiek.

Renálny úžitok Irbesartan BMSu u pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu bol preukázaný v štúdiách, v ktorých sa irbesartan používal súčasne s inými antihypertenzívami, ak bol potrebný na dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku (pozri časť 5.1).

Poškodenie funkcie obličiek: nie je potrebné upravovať dávkovanie u pacientov s porušenou funkciou obličiek. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časť 4.4) sa má zvážiť nižšia úvodná dávka (75 mg).

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie. Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene.

Starší pacienti: u pacientov starších ako 75 rokov je možné uvažovať o úvodnej dávke 75 mg, zvyčajne však nie je potrebné dávkovanie u starších ľudí upravovať.

Pediatrickí pacienti: irbesartan sa neodporúča používať u detí a mladistvých kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).
Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Deplécia intravaskulárneho objemu: symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo zvracaní. Tieto stavy sa majú korigovať pred podaním Irbesartan BMSu.

Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jedinej funkčnej obličky, ak sú liečení liekmi ovplyvňujúcimi renín-angiotenzín-aldosterónový systém. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Irbesartan BMSom, podobný účinok sa pri receptorových antagonistoch angiotenzínu-II dá predpokladať.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Irbesartan BMS používa u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Irbesartan BMSu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

Hypertenzní pacienti s diabetom 2. typu a ochorením obličiek: účinky irbesartanu na výskyt renálnych a kardiovaskulárnych príhod neboli rovnaké u všetkých podskupín podrobených analýze, ktorá sa uskutočnila v rámci štúdie u pacientov s pokročilým ochorením obličiek. Obzvlášť sa účinky javili ako menej priaznivé u žien a u jedincov inej ako bielej rasy (pozri časť 5.1).

Hyperkaliémia: ako pri terapii inými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, počas liečby s Irbesartan BMSom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, obzvlášť pri renálnom poškodení, vrátane zjavnej proteinúrie spôsobenej diabetickým ochorením obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní. U rizikových pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s Irbesartan BMSom (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofičnou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Irbesartan BMS.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo receptorovými antagonistami angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním. Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlejšej cievnej mozgovej príhode.

Tak, ako to bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, irbesartan a iní antagonisti angiotenzínu sú zrejme menej účinní pri znížení krvného tlaku u ľudí čiernej pleti než u príslušníkov iných rás, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii nízko-renínovej hypertenzie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

Gravidita: Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Laktóza: tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavým dedičným ochorením galaktózovej intolerancie, lapónskym deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú užívať tento liek.

Pediatrickí pacienti: irbesartan bol skúmaný v detskej populácii vo veku 6 až 16 rokov, ale súčasné údaje sú nedostatočné, aby dokázali rozšírenie použitia u detí, kým budú dostupné ďalšie údaje (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Diuretiká a iné antihypertenzíva: iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzné účinky irbesartanu; avšak Irbesartan BMS bol bezpečne podávaný s inými antihypertenzívami, akými sú betablokátory, dlhodobo pôsobiace blokátory kalciových kanálov a tiazidové diuretiká. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik môže viesť k objemovej deplécii a riziko hypotenzie sa zvyšuje v prípade úvodnej terapie Irbesartan BMSom.

Náhrady draslíka a draslík šetriace diuretiká: na základe skúseností s užívaním iných liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, súčasné podávanie draslík šetriacich diuretik, náhrad draslíka, substitúcia solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín), môže viesť k zvýšeniu hladiny sérového draslíka, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lítium: pri súčasnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zaznamenané reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity. Podobné účinky s irbesartanom boli doteraz veľmi zriedkavo zaznamenané. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisti angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršenia renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a potom, po zahájení sprievodnej terapie, sa musí zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podaním irbesartanu zmenená.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita:

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia AIIRA liečbe indukuje počas druhého a tretieho trimestra gravidity ľudskú fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Laktácia:

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Irbesartan BMSu počas dojčenia, Irbesartan BMS sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch irbesartanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by ju mohol ovplyvniť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebo-kontrolovaných štúdiách s hypertenziou nebol rozdiel v celkovom výskyte nežiaducich účinkov medzi skupinami na irbesartane (56,2%) a placebe (56,5%). Ukončenie terapie vzhľadom na nejaký klinický alebo laboratórny nežiaduci účinok malo nižší výskyt u pacientov liečených irbesartanom (3,3%) ako placebom liečených pacientov (4,5%). Výskyt nežiaducich účinkov nesúvisel s dávkou (v rozmedzí odporúčenej dávky), pohlavím, vekom, rasou alebo dĺžkou liečby.

U diabetických pacientov s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa ortostatický závrat alebo ortostatická hypotenzia vyskytli u 0,5% pacientov (t.j. menej často) ale prevyšujú placebo.

Nasledujúca tabuľka prezentuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v placebo-kontrolovaných štúdiách, v ktorých 1 965 hypertenzných pacientov používalo irbesartan. Údaje označené hviezdičkou (*) sa vzťahujú na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli navyše u > 2% diabetických hypertenzných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou a ktoré prevyšovali placebo.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovných konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

- Veľmi časté: Hyperkaliémia* sa vyskytla častejšie u diabetických pacientov liečených irbesartanom než placebom. U diabetických pacientov s hypertenziou s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 29,4% pacientov v skupine na irbesartane v dávke 300 mg a u 22% pacientov v skupine na placebe. U diabetických pacientov s hypertenziou s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 46,3% pacientov v skupine na irbesartane a 26,3% pacientov v skupine na placebe.
- Časté: významné zvýšenia plazmatickej kreatínkinázy boli často pozorované u jedincov liečených irbesartanom (1,7%). Žiadne z týchto zvýšení nebolo spojené s identifikovateľnými klinickými muskuloskeletálnymi udalosťami. U 1,7% hypertenzných pacientov s pokročilým diabetickým ochorením obličiek liečených irbesartanom sa vyskytol pokles hemoglobínu*, ktorý nebol klinicky významný.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

- Menej časté: tachykardia

Poruchy nervového systému:

- Časté: závrat, ortostatický závrat*

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

- Menej časté: kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

- Časté: nauzea/vracanie
Menej časté: hnačka, dyspepsia/pyróza

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

- Časté: muskuloskeletálna bolesť*

Poruchy ciev:

- Časté: ortostatická hypotenzia*
Menej časté: sčervenanie pokožky

Čelkové poruchy a reakcie v mieste podania:

- Časté: únava
Menej časté: bolesť na hrudníku

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

- Menej časté: sexuálna dysfunkcia

Nasledujúce dodatočné nežiaduce účinky boli hlásené počas post-marketingových skúseností; boli získané zo spontánnych hlásení a preto častosť týchto nežiaducich účinkov nie je známa:

Poruchy nervového systému:

- Bolesť hlavy

Poruchy ucha a labyrintu:

- Tinnitus

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

- Porucha chuti

Poruchy obličiek a močových ciest:

Porušená funkcia obličiek zahŕňajúca prípady obličkového zlyhania u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Leukocytoklastická vaskulitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Artralgia, myalgia (v niektorých prípadoch spájaná so zvýšenými plazmatickými hladinami kreatínkinázy), svalové kŕče

Poruchy metabolizmu a výživy:

Hyperkaliémia

Poruchy imunitného systému:

Hypersenzitívne reakcie ako sú angioedém, vyrážka, urtikária

Poruchy pečene a žľazových ciest:

Hepatitída, abnormálna funkcia pečene

Pediatrickí pacienti: v randomizovanom skúšaní 318 hypertenzívnych detí a mladistvých vo veku od 6 do 16 rokov sa vyskytli nasledujúce súvisiace nežiaduce udalosti v 3 týždňovej dvojito zaslepenej fáze: bolesť hlavy (7,9%), hypotenzia (2,2%), závrat (1,9%), kašeľ (0,9%). V 26 týždňovom otvorenom období tohto skúšania sa najčastejšie vyskytli laboratórne abnormality ako zvýšenie kreatinínu (6,5%) a zvýšenie hodnôt CK o 2% u detských príjemcov.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti u dospelých osôb vystavených dávkam až do 900 mg/deň počas 8 týždňov, neodhalili žiadnu toxicitu. Ako najpravdepodobnejšie prejavy predávkovania sa predpokladajú hypotenzia a tachykardia a môže sa vyskytnúť aj bradykardia. O liečbe predávkovania Irbesartan BMSom nie sú dostupné špecifické informácie. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri predávkovaní môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty Angiotenzínu-II, samotné.
ATC kód C09CA04.

Mechanizmus účinku: Irbesartan je účinný, perorálne aktívny, selektívny receptorový antagonista angiotenzínu-II (typ AT₁). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT₁ receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT₁) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka. Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Klinická účinnosť:

Hypertenzia

Irbesartan znižuje tlak krvi s minimálnou zmenou srdcovej frekvencie. Zníženie tlaku krvi je závislé od dávky s tendenciou smerovať k plateau pri dávkach nad 300 mg raz denne. Dávky 150-300 mg raz

denne znižujú tlak krvi v sediacej alebo ležiacej polohe v najnižšom bode účinku (t.j. 24 hodín po podaní) v priemere o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) viac ako placebo.

Vrchol poklesu krvného tlaku sa dosiahne do 3-6 hodín po užití a antihypertenzný účinok pretrváva aspoň 24 hodín. Po 24 hodinách bola redukcia krvného tlaku pri odporúčaných dávkach 60-70% maximálnej diastolickej a systolickej odpovede. Najnižšia a priemerná odpoveď po 24 hodinách pri dávke 150 mg raz denne bola podobná, ako pri tej istej celkovej dávke podanej v dvoch denných dávkach.

Evidentné zníženie krvného tlaku Irbesartan BMSom nastane do 1-2 týždňov s maximálnym účinkom do 4-6 týždňov po zahájení liečby. Počas dlhodobej liečby antihypertenzívny účinok pretrváva. Po prerušení liečby sa krvný tlak postupne vracia na pôvodne hodnoty. Rebound fenomén hypertenzie nebol pozorovaný.

Tiazidové diuretiká majú pri liečbe irbesartanom aditívny účinok na zníženie krvného tlaku. U pacientov nedostatočne kontrolovaných samotným irbesartanom vedie pridanie nízkej dávky hydrochlórotiazidu (12,5 mg) raz denne k irbesartanu k ďalšej redukcii tlaku krvi v najnižšom bode účinku o 7-10/3-6 mm Hg (systolický/diastolický) v porovnaní s placebom.

Účinnosť Irbesartan BMSu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak, ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, pacienti čiernej pleti s hypertenziou odpovedali na monoterapiu irbesartanom v menšej miere. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlórotiazidu (napr. 12,5 mg denne), antihypertenzívna odpoveď sa u pacientov čiernej pleti približuje účinku u beloškých pacientov.

Irbesartan nemá klinicky významný účinok na koncentráciu kyseliny močovej v sére alebo na sekréciu kyseliny močovej močom.

Zníženie krvného tlaku s 0,5 mg/kg (nizkými), 1,5 mg/kg (strednými) a 4,5 mg/kg (vysokými) cieľovými titrovanými dávkami irbesartanu sa pozorovalo u 318 hypertenzívnych alebo rizikových (diabetických, rodinná anamnéza hypertenzie) detí a mladistvých vo veku 6 až 16 rokov počas trojtýždňového obdobia. Na konci troch týždňov bolo priemerné zníženie z pôvodných hodnôt v primárnej účinnosti kolísavé, ustálený systolický krvný tlak (seated systolic blood pressure, SeSBP) bol 11,7 mmHg (nízka dávka), 9,3 mmHg (stredná dávka), 13,2 mmHg (vysoká dávka). Medzi týmito dávkami nie je zrejмый signifikantný rozdiel. Dosiahnutá priemerná zmena ustáleného diastolického krvného tlaku (SeDBP) bola nasledovná: 3,8 mmHg (nízka dávka), 3,2 mmHg (stredná dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). Počas nasledujúceho dvojtýždňového obdobia boli pacienti randomizovaní buď na liečivo, alebo placebo, pacienti užívajúci placebo mali zvýšenie 2,4 a 2,0 mmHg u SeSBP a SeDBP v porovnaní s +0,1 a -0,3 mmHg zmenami u týchto všetkých dávok irbesartanu (pozri časť 4.2).

Hypertenzia a diabetes 2. typu s ochorením obličiek

Štúdia „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)“ ukazuje, že irbesartan znižuje progresiu ochorenia obličiek u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteínúriou. IDNT bola dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia sledujúca morbiditu a mortalitu, ktorá porovnávala Irbesartan BMS, amlodipín a placebo. Štúdie sa zúčastnilo 1 715 hypertenzných pacientov s diabetom 2. typu, proteínúriou ≥ 900 mg/deň a hladinou kreatinínu v sére 1,0-3,0 mg/dl, u ktorých sa skúmali dlhodobé účinky (v priemere 2,6 roka) Irbesartan BMSu na progresiu ochorenia obličiek a celkovú mortalitu. Pacientom bol titrovaný Irbesartan BMS v dávke od 75 mg až po udržiavaciu dávku 300 mg, amlodipín od 2,5 mg do 10 mg alebo placebo podľa tolerancie. Pacientom zo všetkých liečených skupín boli typicky podané 2 až 4 antihypertenzíva (napr. diuretiká, betablokátory, alfablokátory), z dôvodu dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku $\leq 135/85$ mmHg alebo redukcie systolického tlaku o 10 mmHg, ak boli východzie hodnoty > 160 mmHg. Cieľové hodnoty krvného tlaku dosiahlo v placebo skupine šesťdesiat percent (60%) pacientov, zatiaľ čo v irbesartanovej a v amlodipínovej skupine bola táto hodnota dosiahnutá u 76% a 78%. Irbesartan významne znížil relatívne riziko výskytu primárneho kombinovaného koncového ukazovateľa, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne štádium ochorenia obličiek (ESRD) alebo celkovej mortality. Približne 33% pacientov v skupine liečenej irbesartanom dosiahlo primárny renálny kombinovaný ukazovateľ v porovnaní s 39% a 41% pacientov v placebovej a amlodipínovej liečenej skupine [20% redukcia relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,024$) a 23% redukcia relatívneho rizika v porovnaní s amlodipínom ($p = 0,006$)]. Ak boli jednotlivé komponenty primárneho koncového ukazovateľa analyzované samostatne, nebol pozorovaný účinok na celkovú mortalitu, avšak na druhej strane bol

pozorovaný pozitívny trend v znížení ESRD a významné zníženie zdvojnásobenia hladín kreatinínu v sére.

Liečebný efekt bol posudzovaný v podskupinách rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku, dĺžky trvania diabetu, východiskových hodnôt krvného tlaku, sérového kreatinínu a miery exkrécie albumínu. V ženskej a podskupine pacientov čiernej pleti, ktoré z celkovej populácie zúčastňujúcej sa štúdie predstavovali 32% a 26%, renálny úžitok nebol zrejmý, hoci sa pri hodnotení intervalov spoľahlivosti nedal úplne vylúčiť. Čo sa týka sekundárneho koncového ukazovateľa, výskytu fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, nebol v celej sledovanej populácii medzi tromi skupinami pozorovaný žiadny rozdiel. V irbesartanovej skupine bol však pozorovaný zvýšený výskyt nefatálneho IM u žien a znížený výskyt nefatálneho IM u mužov oproti placebo. Zvýšený výskyt nefatálneho IM a cievej mozgovej príhody bol pozorovaný u žien liečených irbesartanom oproti liečbe amlodipínom. V celkovej populácii sa znížil počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhania. Pre tieto zistenia u žien sa nenašlo žiadne primerané vysvetlenie.

Štúdia „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)“ ukazuje, že irbesartan v dávke 300 mg odďaľuje progresiu mikroalbuminúrie do zjavnej proteinúrie. IRMA 2 bola placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia sledujúca morbiditu, ktorej sa zúčastnilo 590 pacientov s diabetom 2. typu, mikroalbuminúriou (30-300 mg/deň) a normálnou funkciou obličiek (hodnota kreatinínu v sére $\leq 1,5$ mg/dl u mužov a $\leq 1,1$ mg/dl u žien). Štúdia skúmala dlhodobé účinky (2 roky) Irbesartan BMSu na progresiu mikroalbuminúrie do klinickej (zjavnej) proteinúrie (miera exkrécie močového albumínu (UAER) > 300 mg/deň a zvýšenie v UAER najmenej o 30% od východiskovej hodnoty). Cieľová hodnota krvného tlaku bola $\leq 135/85$ mmHg. Ďalšie antihypertenzíva (s vylúčením ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu II a kalciových blokátorov dihydropyridínového typu) boli pridané podľa potreby na dosiahnutie cieľovej hodnoty krvného tlaku. Vo všetkých liečebných skupinách boli dosiahnuté podobné hodnoty krvného tlaku, v skupine liečenej irbesartanom s dávkou 300 mg dosiahlo sledovaný ukazovateľ klinickej proteinúrie menej jedincov (5,2%) ako v skupine s placebo (14,9%) alebo irbesartanom v dávke 150 mg (9,7%), čo predstavuje 70% zníženie relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,0004$) v prípade vyššej dávky. Počas prvých troch mesiacov liečby nebolo pozorované sprievodné zlepšenie glomerulárnej filtrácie (GFR). Spomalenie progresie do klinickej proteinúrie bolo zjavné už v prvých troch mesiacoch a pokračovalo počas nasledujúcich 2 rokov. Regresia k normoalbuminúrii (< 30 mg/deň) sa oveľa častejšie vyskytovala v skupine s Irbesartan BMSom 300 mg (34%), v porovnaní so skupinou s placebo (21%).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom užití sa irbesartan dobre absorbuje: štúdie absolútnej biologickej dostupnosti ukázali hodnoty približne 60-80%. Súčasný príjem potravy biologickú dostupnosť irbesartanu významne neovplyvňuje. Väzba na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem je 53-93 litrov. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značenom ^{14}C 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripočítať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni konjugáciou s kyselinou glukurónovou a oxidáciou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartan glukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má zanedbateľný efekt.

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg (dvojnásobok maximálnej odporúčanej dávky); mechanizmus je neznámy. Maximum plazmatickej koncentrácie sa dosiahne 1,5-2 hodiny po perorálnom podaní. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3-3,5 ml/min. Počas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní od začiatku dávkovania raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu ($< 20\%$). V štúdií bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými subjektami

(18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa však významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávky potrebná.

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľazou aj obličkami. Po perorálnom alebo i.v. podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči, zostatok v stolici. Menej ako 2% dávky sa vylúčili močom ako nezmenený irbesartan.

Farmakokinetika irbesartanu sa hodnotila u 23 hypertenzívnych detí po podaní jednotlivej alebo viacnásobnej dennej dávky irbesartanu (2 mg/kg) až do maximálnej dennej dávky 150 mg počas štyroch týždňov. Z týchto 23 detí bolo 21 hodnotených na porovnanie farmakokinetiky s dospelými (dvanásť detí bolo viac ako 12 ročných, deväť detí bolo od 6 do 12 rokov). Výsledky poukazujú na to, že pomer C_{max} , AUC a klirensu bol porovnateľný ako u dospelých pacientov užívajúcich 150 mg irbesartanu denne. Limitovaná akumulácia irbesartanu (18%) v plazme sa pozorovala po opakovaní jednej dennej dávky.

Poškodenie funkcie obličiek: u pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu), ktoré sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Terapeutické dávky irbesartanu u ľudí nespôsobujú relevantnú hyperpláziu/hypertrofiu renálnych juxtaglomerulárnych buniek.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite alebo karcinogenite.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodný toxický účinok (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánný edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá rezorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy

Mikrokryštalická celulóza

Sodná soľ kroskarmelózy

Hypromelóza

Hydratovaný oxid kremičitý

Magnéziumstearát.

Filmotvorný povlak:
Monohydrát laktózy
Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3000
Karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 filmom obalených tabliet: 1 blister obsahujúci 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.

Škatuľa obsahujúca 28 filmom obalených tabliet: 2 blistre obsahujúce 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 56 filmom obalených tabliet: 4 blistre obsahujúce 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 84 filmom obalených tabliet: 6 blistrov obsahujúcich 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 98 filmom obalených tabliet: 7 blistrov obsahujúcich 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 56 x 1 filmom obalených tabliet; 7 blistrov obsahujúcich 8 x 1 filmom obalených tabliet každý v PVC/PVDC/hliníkových blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivé dávky.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Britáňa

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/375/016-021

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. január 2007

Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan BMS 150 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg irbesartanu.

Pomocná látka: 51,00 mg monohydrátu laktózy v jednej filmom obalenej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Biele až sivobiele, bikonvexné a oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2872 vyrytým na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Liečba ochorenia obličiek u pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2. typu ako súčasť antihypertenzívneho liekového režimu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zvyčajná odporúčaná počiatočná a udržiavacia dávka je 150 mg raz denne, užitá s jedlom alebo bez jedla. Irbesartan BMS v dávke 150 mg raz denne poskytuje lepšiu 24 hodinovú kontrolu krvného tlaku ako 75 mg. O začatí liečby so 75 mg možno uvažovať najmä u hemodialyzovaných pacientov a u starších ľudí nad 75 rokov.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dávkou 150 mg raz denne je možné dávku Irbesartan BMSu zvýšiť na 300 mg alebo pridať iné antihypertenzívum. Preukázalo sa, že pridanie diuretika, ako napríklad hydrochlórotiazidu k Irbesartan BMSu má aditívny účinok (pozri časť 4.5).

U pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu sa má začať dávkou 150 mg irbesartanu raz denne a postupne sa má zvyšovať na 300 mg raz denne, čo predstavuje uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe ochorenia obličiek.

Renálny úžitok Irbesartan BMSu u pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu bol preukázaný v štúdiách, v ktorých sa irbesartan používal súčasne s inými antihypertenzívami, ak bol potrebný na dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku (pozri časť 5.1).

Poškodenie funkcie obličiek: nie je potrebné upravovať dávkovanie u pacientov s porušenou funkciou obličiek. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časť 4.4) sa má zvážiť nižšia úvodná dávka (75 mg).

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie. Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene.

Starší pacienti: u pacientov starších ako 75 rokov je možné uvažovať o úvodnej dávke 75 mg, zvyčajne však nie je potrebné dávkovanie u starších ľudí upravovať.

Pediatrickí pacienti: irbesartan sa neodporúča používať u detí a mladistvých kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).
Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Deplécia intravaskulárneho objemu: symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo zvracaní. Tieto stavy sa majú korigovať pred podaním Irbesartan BMSu.

Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jedinej funkčnej obličky, ak sú liečení liekmi ovplyvňujúcimi renín-angiotenzín-aldosterónový systém. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Irbesartan BMSom, podobný účinok sa pri receptorových antagonistoch angiotenzínu-II dá predpokladať.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Irbesartan BMS používa u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Irbesartan BMSu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

Hypertenzní pacienti s diabetom 2. typu a ochorením obličiek: účinky irbesartanu na výskyt renálnych a kardiovaskulárnych príhod neboli rovnaké u všetkých podskupín podrobených analýze, ktorá sa uskutočnila v rámci štúdie u pacientov s pokročilým ochorením obličiek. Obzvlášť sa účinky javili ako menej priaznivé u žien a u jedincov inej ako bielej rasy (pozri časť 5.1).

Hyperkaliémia: ako pri terapii inými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, počas liečby s Irbesartan BMSom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, obzvlášť pri renálnom poškodení, vrátane zjavnej proteinúrie spôsobenej diabetickým ochorením obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní. U rizikových pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s Irbesartan BMSom (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofiou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Irbesartan BMS.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo receptorovými antagonistami angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním. Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlejšej cievnej mozgovej príhode.

Tak, ako to bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, irbesartan a iní antagonisti angiotenzínu sú zrejme menej účinní pri znížení krvného tlaku u ľudí čiernej pleti než u príslušníkov iných rás, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii nízko-renínovej hypertenzie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

Gravidita: Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Laktóza: tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavým dedičným ochorením galaktózovej intolerancie, lapónskym deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú užívať tento liek.

Pediatrickí pacienti: irbesartan bol skúmaný v detskej populácii vo veku 6 až 16 rokov, ale súčasné údaje sú nedostatočné, aby dokázali rozšírenie použitia u detí, kým budú dostupné ďalšie údaje (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Diuretiká a iné antihypertenzíva: iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzné účinky irbesartanu; avšak Irbesartan BMS bol bezpečne podávaný s inými antihypertenzívami, akými sú betablokátory, dlhodobo pôsobiace blokátory kalciových kanálov a tiazidové diuretiká. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik môže viesť k objemovej deplécii a riziko hypotenzie sa zvyšuje v prípade úvodnej terapie Irbesartan BMSom.

Náhrady draslíka a draslík šetriace diuretiká: na základe skúseností s užívaním iných liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, súčasné podávanie draslík šetriacich diuretik, náhrad draslíka, substitúcia solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín), môže viesť k zvýšeniu hladiny sérového draslíka, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lítium: pri súčasnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zaznamenané reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity. Podobné účinky s irbesartanom boli doteraz veľmi zriedkavo zaznamenané. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisti angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršenia renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a potom, po zahájení sprievodnej terapie, sa musí zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podaním irbesartanu zmenená.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita:

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia AIIRA liečbe indukuje počas druhého a tretieho trimestra gravidity ľudskú fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Laktácia:

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Irbesartan BMSu počas dojčenia, Irbesartan BMS sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch irbesartanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by ju mohol ovplyvniť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebo-kontrolovaných štúdiách s hypertenziou nebol rozdiel v celkovom výskyte nežiaducich účinkov medzi skupinami na irbesartane (56,2%) a placebe (56,5%). Ukončenie terapie vzhľadom na nejaký klinický alebo laboratórny nežiaduci účinok malo nižší výskyt u pacientov liečených irbesartanom (3,3%) ako placebom liečených pacientov (4,5%). Výskyt nežiaducich účinkov nesúvisel s dávkou (v rozmedzí odporúčenej dávky), pohlavím, vekom, rasou alebo dĺžkou liečby.

U diabetických pacientov s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa ortostatický závrat alebo ortostatická hypotenzia vyskytli u 0,5% pacientov (t.j. menej často) ale prevyšujú placebo.

Nasledujúca tabuľka prezentuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v placebo-kontrolovaných štúdiách, v ktorých 1 965 hypertenzných pacientov používalo irbesartan. Údaje označené hviezdíčkou (*) sa vzťahujú na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli navyše u > 2% diabetických hypertenzných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou a ktoré prevyšovali placebo.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovných konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

- Veľmi časté: Hyperkaliémia* sa vyskytla častejšie u diabetických pacientov liečených irbesartanom než placebom. U diabetických pacientov s hypertenziou s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 29,4% pacientov v skupine na irbesartane v dávke 300 mg a u 22% pacientov v skupine na placebe. U diabetických pacientov s hypertenziou s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 46,3% pacientov v skupine na irbesartane a 26,3% pacientov v skupine na placebe.
- Časté: významné zvýšenia plazmatickej kreatínkinázy boli často pozorované u jedincov liečených irbesartanom (1,7%). Žiadne z týchto zvýšení nebolo spojené s identifikovateľnými klinickými muskuloskeletálnymi udalosťami. U 1,7% hypertenzných pacientov s pokročilým diabetickým ochorením obličiek liečených irbesartanom sa vyskytol pokles hemoglobínu*, ktorý nebol klinicky významný.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

- Menej časté: tachykardia

Poruchy nervového systému:

- Časté: závrat, ortostatický závrat*

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

- Menej časté: kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

- Časté: nauzea/vracanie
Menej časté: hnačka, dyspepsia/pyróza

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

- Časté: muskuloskeletálna bolesť*

Poruchy ciev:

- Časté: ortostatická hypotenzia*
Menej časté: sčervenanie pokožky

Čelkové poruchy a reakcie v mieste podania:

- Časté: únava
Menej časté: bolesť na hrudníku

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

- Menej časté: sexuálna dysfunkcia

Nasledujúce dodatočné nežiaduce účinky boli hlásené počas post-marketingových skúseností; boli získané zo spontánnych hlásení a preto častosť týchto nežiaducich účinkov nie je známa:

Poruchy nervového systému:

- Bolesť hlavy

Poruchy ucha a labyrintu:

- Tinnitus

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

- Porucha chuti

Poruchy obličiek a močových ciest:

Porušená funkcia obličiek zahŕňajúca prípady obličkového zlyhania u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Leukocytoklastická vaskulitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Artralgia, myalgia (v niektorých prípadoch spájaná so zvýšenými plazmatickými hladinami kreatínkinázy), svalové kŕče

Poruchy metabolizmu a výživy:

Hyperkaliémia

Poruchy imunitného systému:

Hypersenzitívne reakcie ako sú angioedém, vyrážka, urtikária

Poruchy pečene a žľazových ciest:

Hepatitída, abnormálna funkcia pečene

Pediatrickí pacienti: v randomizovanom skúšaní 318 hypertenzívnych detí a mladistvých vo veku od 6 do 16 rokov sa vyskytli nasledujúce súvisiace nežiaduce udalosti v 3 týždňovej dvojito zaslepanej fáze: bolesť hlavy (7,9%), hypotenzia (2,2%), závrat (1,9%), kašeľ (0,9%). V 26 týždňovom otvorenom období tohto skúšania sa najčastejšie vyskytli laboratórne abnormality ako zvýšenie kreatinínu (6,5%) a zvýšenie hodnôt CK o 2% u detských príjemcov.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti u dospelých osôb vystavených dávkam až do 900 mg/deň počas 8 týždňov, neodhalili žiadnu toxicitu. Ako najpravdepodobnejšie prejavy predávkovania sa predpokladajú hypotenzia a tachykardia a môže sa vyskytnúť aj bradykardia. O liečbe predávkovania Irbesartan BMSom nie sú dostupné špecifické informácie. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri predávkovaní môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty Angiotenzínu-II, samotné.
ATC kód C09C A04.

Mechanizmus účinku: Irbesartan je účinný, perorálne aktívny, selektívny receptorový antagonista angiotenzínu-II (typ AT₁). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT₁ receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT₁) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka. Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Klinická účinnosť:

Hypertenzia

Irbesartan znižuje tlak krvi s minimálnou zmenou srdcovej frekvencie. Zníženie tlaku krvi je závislé od dávky s tendenciou smerovať k plateau pri dávkach nad 300 mg raz denne. Dávky 150-300 mg raz

denne znižujú tlak krvi v sediacej alebo ležiacej polohe v najnižšom bode účinku (t.j. 24 hodín po podaní) v priemere o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) viac ako placebo.

Vrchol poklesu krvného tlaku sa dosiahne do 3-6 hodín po užití a antihypertenzný účinok pretrváva aspoň 24 hodín. Po 24 hodinách bola redukcia krvného tlaku pri odporúčaných dávkach 60-70% maximálnej diastolickej a systolickej odpovede. Najnižšia a priemerná odpoveď po 24 hodinách pri dávke 150 mg raz denne bola podobná, ako pri tej istej celkovej dávke podanej v dvoch denných dávkach.

Evidentné zníženie krvného tlaku Irbesartan BMSom nastane do 1-2 týždňov s maximálnym účinkom do 4-6 týždňov po zahájení liečby. Počas dlhodobej liečby antihypertenzívny účinok pretrváva. Po prerušení liečby sa krvný tlak postupne vracia na pôvodne hodnoty. Rebound fenomén hypertenzie nebol pozorovaný.

Tiazidové diuretiká majú pri liečbe irbesartanom aditívny účinok na zníženie krvného tlaku. U pacientov nedostatočne kontrolovaných samotným irbesartanom vedie pridanie nízkej dávky hydrochlórotiazidu (12,5 mg) raz denne k irbesartanu k ďalšej redukcii tlaku krvi v najnižšom bode účinku o 7-10/3-6 mm Hg (systolický/diastolický) v porovnaní s placebom.

Účinnosť Irbesartan BMSu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak, ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, pacienti čiernej pleti s hypertenziou odpovedali na monoterapiu irbesartanom v menšej miere. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlórotiazidu (napr. 12,5 mg denne), antihypertenzívna odpoveď sa u pacientov čiernej pleti približuje účinku u beloškých pacientov.

Irbesartan nemá klinicky významný účinok na koncentráciu kyseliny močovej v sére alebo na sekréciu kyseliny močovej močom.

Zníženie krvného tlaku s 0,5 mg/kg (nizkými), 1,5 mg/kg (strednými) a 4,5 mg/kg (vysokými) cieľovými titrovanými dávkami irbesartanu sa pozorovalo u 318 hypertenzívnych alebo rizikových (diabetických, rodinná anamnéza hypertenzie) detí a mladistvých vo veku 6 až 16 rokov počas trojtýždňového obdobia. Na konci troch týždňov bolo priemerné zníženie z pôvodných hodnôt v primárnej účinnosti kolísavé, ustálený systolický krvný tlak (seated systolic blood pressure, SeSBP) bol 11,7 mmHg (nizka dávka), 9,3 mmHg (stredná dávka), 13,2 mmHg (vysoká dávka). Medzi týmito dávkami nie je zrejмый signifikantný rozdiel. Dosiahnutá priemerná zmena ustáleného diastolického krvného tlaku (SeDBP) bola nasledovná: 3,8 mmHg (nizka dávka), 3,2 mmHg (stredná dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). Počas nasledujúceho dvojtýždňového obdobia boli pacienti randomizovaní buď na liečivo, alebo placebo, pacienti užívajúci placebo mali zvýšenie 2,4 a 2,0 mmHg u SeSBP a SeDBP v porovnaní s +0,1 a -0,3 mmHg zmenami u týchto všetkých dávok irbesartanu (pozri časť 4.2).

Hypertenzia a diabetes 2. typu s ochorením obličiek

Štúdia „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)“ ukazuje, že irbesartan znižuje progresiu ochorenia obličiek u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteínúriou. IDNT bola dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia sledujúca morbiditu a mortalitu, ktorá porovnávala Irbesartan BMS, amlodipín a placebo. Štúdie sa zúčastnilo 1 715 hypertenzných pacientov s diabetom 2. typu, proteínúriou ≥ 900 mg/deň a hladinou kreatinínu v sére 1,0-3,0 mg/dl, u ktorých sa skúmali dlhodobé účinky (v priemere 2,6 roka) Irbesartan BMSu na progresiu ochorenia obličiek a celkovú mortalitu. Pacientom bol titrovaný Irbesartan BMS v dávke od 75 mg až po udržiavaciu dávku 300 mg, amlodipín od 2,5 mg do 10 mg alebo placebo podľa tolerancie. Pacientom zo všetkých liečených skupín boli typicky podané 2 až 4 antihypertenzíva (napr. diuretiká, betablokátory, alfablokátory), z dôvodu dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku $\leq 135/85$ mmHg alebo redukcie systolického tlaku o 10 mmHg, ak boli východzie hodnoty > 160 mmHg. Cieľové hodnoty krvného tlaku dosiahlo v placebo skupine šesťdesiat percent (60%) pacientov, zatiaľ čo v irbesartanovej a v amlodipínovej skupine bola táto hodnota dosiahnutá u 76% a 78%. Irbesartan významne znížil relatívne riziko výskytu primárneho kombinovaného koncového ukazovateľa, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne štádium ochorenia obličiek (ESRD) alebo celkovej mortality. Približne 33% pacientov v skupine liečenej irbesartanom dosiahlo primárny renálny kombinovaný ukazovateľ v porovnaní s 39% a 41% pacientov v placebovej a amlodipínovej liečenej skupine [20% redukcia relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,024$) a 23% redukcia relatívneho rizika v porovnaní s amlodipínom ($p = 0,006$)]. Ak boli jednotlivé komponenty primárneho koncového ukazovateľa analyzované samostatne, nebol pozorovaný účinok na celkovú mortalitu, avšak na druhej strane bol

pozorovaný pozitívny trend v znížení ESRD a významné zníženie zdvojnásobenia hladín kreatinínu v sére.

Liečebný efekt bol posudzovaný v podskupinách rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku, dĺžky trvania diabetu, východiskových hodnôt krvného tlaku, sérového kreatinínu a miery exkrécie albumínu. V ženskej a podskupine pacientov čiernej pleti, ktoré z celkovej populácie zúčastňujúcej sa štúdie predstavovali 32% a 26%, renálny úžitok nebol zrejmý, hoci sa pri hodnotení intervalov spoľahlivosti nedal úplne vylúčiť. Čo sa týka sekundárneho koncového ukazovateľa, výskytu fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, nebol v celej sledovanej populácii medzi tromi skupinami pozorovaný žiadny rozdiel. V irbesartanovej skupine bol však pozorovaný zvýšený výskyt nefatálneho IM u žien a znížený výskyt nefatálneho IM u mužov oproti placebo. Zvýšený výskyt nefatálneho IM a cievnnej mozgovej príhody bol pozorovaný u žien liečených irbesartanom oproti liečbe amlodipínom. V celkovej populácii sa znížil počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhania. Pre tieto zistenia u žien sa nenašlo žiadne primerané vysvetlenie.

Štúdia „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)“ ukazuje, že irbesartan v dávke 300 mg odďaľuje progresiu mikroalbuminúrie do zjavnej proteinúrie. IRMA 2 bola placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia sledujúca morbiditu, ktorej sa zúčastnilo 590 pacientov s diabetom 2. typu, mikroalbuminúriou (30-300 mg/deň) a normálnou funkciou obličiek (hodnota kreatinínu v sére $\leq 1,5$ mg/dl u mužov a $\leq 1,1$ mg/dl u žien). Štúdia skúmala dlhodobé účinky (2 roky) Irbesartan BMSu na progresiu mikroalbuminúrie do klinickej (zjavnej) proteinúrie (miera exkrécie močového albumínu (UAER) > 300 mg/deň a zvýšenie v UAER najmenej o 30% od východiskovej hodnoty). Cieľová hodnota krvného tlaku bola $\leq 135/85$ mmHg. Ďalšie antihypertenzíva (s vylúčením ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu II a kalciových blokátorov dihydropyridínového typu) boli pridané podľa potreby na dosiahnutie cieľovej hodnoty krvného tlaku. Vo všetkých liečebných skupinách boli dosiahnuté podobné hodnoty krvného tlaku, v skupine liečenej irbesartanom s dávkou 300 mg dosiahlo sledovaný ukazovateľ klinickej proteinúrie menej jedincov (5,2%) ako v skupine s placebo (14,9%) alebo irbesartanom v dávke 150 mg (9,7%), čo predstavuje 70% zníženie relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,0004$) v prípade vyššej dávky. Počas prvých troch mesiacov liečby nebolo pozorované sprievodné zlepšenie glomerulárnej filtrácie (GFR). Spomalenie progresie do klinickej proteinúrie bolo zjavné už v prvých troch mesiacoch a pokračovalo počas nasledujúcich 2 rokov. Regresia k normoalbuminúrii (< 30 mg/deň) sa oveľa častejšie vyskytovala v skupine s Irbesartan BMSom 300 mg (34%), v porovnaní so skupinou s placebo (21%).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom užití sa irbesartan dobre absorbuje: štúdie absolútnej biologickej dostupnosti ukázali hodnoty približne 60-80%. Súčasný príjem potravy biologickú dostupnosť irbesartanu významne neovplyvňuje. Väzba na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem je 53-93 litrov. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značenom ^{14}C 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripočítať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni konjugáciou s kyselinou glukurónovou a oxidáciou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartan glukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má zanedbateľný efekt.

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg (dvojnásobok maximálnej odporúčanej dávky); mechanizmus je neznámy. Maximum plazmatickej koncentrácie sa dosiahne 1,5-2 hodiny po perorálnom podaní. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3-3,5 ml/min. Počas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní od začiatku dávkovania raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu ($< 20\%$). V štúdií bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými subjektami

(18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa však významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávky potrebná.

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľazou aj obličkami. Po perorálnom alebo i.v. podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči, zostatok v stolici. Menej ako 2% dávky sa vylúčili močom ako nezmenený irbesartan.

Farmakokinetika irbesartanu sa hodnotila u 23 hypertenzívnych detí po podaní jednotlivej alebo viacnásobnej dennej dávky irbesartanu (2 mg/kg) až do maximálnej dennej dávky 150 mg počas štyroch týždňov. Z týchto 23 detí bolo 21 hodnotených na porovnanie farmakokinetiky s dospelými (dvanásť detí bolo viac ako 12 ročných, deväť detí bolo od 6 do 12 rokov). Výsledky poukazujú na to, že pomer C_{max} , AUC a klirensu bol porovnateľný ako u dospelých pacientov užívajúcich 150 mg irbesartanu denne. Limitovaná akumulácia irbesartanu (18%) v plazme sa pozorovala po opakovaní jednej dennej dávky.

Poškodenie funkcie obličiek: u pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu), ktoré sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Terapeutické dávky irbesartanu u ľudí nespôsobujú relevantnú hyperpláziu/hypertrofiu renálnych juxtaglomerulárnych buniek.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite alebo karcinogenite.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodný toxický účinok (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá rezorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy

Mikrokryštalická celulóza

Sodná soľ kroskarmelózy

Hypromelóza

Hydratovaný oxid kremičitý

Magnéziumstearát.

Filmotvorný povlak:
Monohydrát laktózy
Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3000
Karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 filmom obalených tabliet: 1 blister obsahujúci 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.

Škatuľa obsahujúca 28 filmom obalených tabliet: 2 blistre obsahujúce 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 56 filmom obalených tabliet: 4 blistre obsahujúce 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 84 filmom obalených tabliet: 6 blistrov obsahujúcich 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 98 filmom obalených tabliet: 7 blistrov obsahujúcich 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 56 x 1 filmom obalených tabliet; 7 blistrov obsahujúcich 8 x 1 filmom obalených tabliet každý v PVC/PVDC/hliníkových blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávky.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Britáňa

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/375/022-027

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. január 2007

Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan BMS 300 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg irbesartanu.

Pomocná látka: 102,00 mg monohydrátu laktózy v jednej filmom obalenej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Biele až sivobiele, bikonvexné a oválne, s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2873 vyrytým na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Liečba ochorenia obličiek u pacientov s hypertenziou a diabetes mellitus 2. typu ako súčasť antihypertenzívneho liekového režimu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zvyčajná odporúčaná počiatočná a udržiavacia dávka je 150 mg raz denne, užitá s jedlom alebo bez jedla. Irbesartan BMS v dávke 150 mg raz denne poskytuje lepšiu 24 hodinovú kontrolu krvného tlaku ako 75 mg. O začatí liečby so 75 mg možno uvažovať najmä u hemodialyzovaných pacientov a u starších ľudí nad 75 rokov.

U pacientov nedostatočne kontrolovaných dávkou 150 mg raz denne je možné dávku Irbesartan BMSu zvýšiť na 300 mg alebo pridať iné antihypertenzívum. Preukázalo sa, že pridanie diuretika, ako napríklad hydrochlórotiazidu k Irbesartan BMSu má aditívny účinok (pozri časť 4.5).

U pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu sa má začať dávkou 150 mg irbesartanu raz denne a postupne sa má zvyšovať na 300 mg raz denne, čo predstavuje uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe ochorenia obličiek.

Renálny úžitok Irbesartan BMSu u pacientov s hypertenziou a diabetom 2. typu bol preukázaný v štúdiách, v ktorých sa irbesartan používal súčasne s inými antihypertenzívami, ak bol potrebný na dosiahnutie cieľových hodnôt krvného tlaku (pozri časť 5.1).

Poškodenie funkcie obličiek: nie je potrebné upravovať dávkovanie u pacientov s porušenou funkciou obličiek. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časť 4.4) sa má zvážiť nižšia úvodná dávka (75 mg).

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie. Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene.

Starší pacienti: u pacientov starších ako 75 rokov je možné uvažovať o úvodnej dávke 75 mg, zvyčajne však nie je potrebné dávkovanie u starších ľudí upravovať.

Pediatrickí pacienti: irbesartan sa neodporúča používať u detí a mladistvých kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).
Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Deplécia intravaskulárneho objemu: symptomatická hypotenzia, obzvlášť po prvej dávke, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, reštrikcii solí v rámci diétnej liečby, pri hnačke alebo zvracaní. Tieto stavy sa majú korigovať pred podaním Irbesartan BMSu.

Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie hrozí u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jedinej funkčnej obličky, ak sú liečení liekmi ovplyvňujúcimi renín-angiotenzín-aldosterónový systém. Hoci horeuvedené tvrdenie nie je dokumentované v súvislosti s Irbesartan BMSom, podobný účinok sa pri receptorových antagonistoch angiotenzínu-II dá predpokladať.

Poškodenie funkcie obličiek a transplantácia obličiek: ak sa Irbesartan BMS používa u pacientov s poškodenou funkciou obličiek, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka a kreatinínu v sére. Nie sú skúsenosti s podávaním Irbesartan BMSu u pacientov po nedávnej transplantácii obličky.

Hypertenzní pacienti s diabetom 2. typu a ochorením obličiek: účinky irbesartanu na výskyt renálnych a kardiovaskulárnych príhod neboli rovnaké u všetkých podskupín podrobených analýze, ktorá sa uskutočnila v rámci štúdie u pacientov s pokročilým ochorením obličiek. Obzvlášť sa účinky javili ako menej priaznivé u žien a u jedincov inej ako bielej rasy (pozri časť 5.1).

Hyperkaliémia: ako pri terapii inými liekmi, ktoré ovplyvňujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém, počas liečby s Irbesartan BMSom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, obzvlášť pri renálnom poškodení, vrátane zjavnej proteinúrie spôsobenej diabetickým ochorením obličiek a/alebo pri srdcovom zlyhaní. U rizikových pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Lítium: neodporúča sa kombinácia lítia s Irbesartan BMSom (pozri časť 4.5).

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia: tak, ako pri podávaní iných vazodilatancií, u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofičnou kardiomyopatiou, je potrebná zvláštna opatrnosť.

Primárny aldosteronizmus: pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne neodpovedajú na antihypertenzívne lieky pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa neodporúča používať Irbesartan BMS.

Všeobecne: u pacientov, ktorých cievny tonus a renálne funkcie závisia predovšetkým od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo receptorovými antagonistami angiotenzínu-II, ktoré pôsobia na tento systém, bola spojená s akútnou hypotenziou, azotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním. Tak, ako pri iných antihypertenzívach, prudký pokles krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickým kardiovaskulárnym ochorením, môže viesť k infarktu myokardu alebo k náhlej cievnej mozgovej príhode.

Tak, ako to bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, irbesartan a iní antagonisti angiotenzínu sú zrejme menej účinní pri znížení krvného tlaku u ľudí čiernej pleti než u príslušníkov iných rás, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii nízko-renínovej hypertenzie v tejto populácii (pozri časť 5.1).

Gravidita: Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRAs) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby AIIRA nevyhnutné, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Laktóza: tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavým dedičným ochorením galaktózovej intolerancie, lapónskym deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú užívať tento liek.

Pediatrickí pacienti: irbesartan bol skúmaný v detskej populácii vo veku 6 až 16 rokov, ale súčasné údaje sú nedostatočné, aby dokázali rozšírenie použitia u detí, kým budú dostupné ďalšie údaje (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Diuretiká a iné antihypertenzíva: iné antihypertenzíva môžu zvýšiť hypotenzné účinky irbesartanu; avšak Irbesartan BMS bol bezpečne podávaný s inými antihypertenzívami, akými sú betablokátory, dlhodobo pôsobiace blokátory kalciových kanálov a tiazidové diuretiká. Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik môže viesť k objemovej deplécii a riziko hypotenzie sa zvyšuje v prípade úvodnej terapie Irbesartan BMSom.

Náhrady draslíka a draslík šetriace diuretiká: na základe skúseností s užívaním iných liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, súčasné podávanie draslík šetriacich diuretik, náhrad draslíka, substitúcia solí obsahujúcich draslík alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť hladinu draslíka v sére (napr. heparín), môže viesť k zvýšeniu hladiny sérového draslíka, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lítium: pri súčasnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu bolo zaznamenané reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a toxicity. Podobné účinky s irbesartanom boli doteraz veľmi zriedkavo zaznamenané. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je kombinácia nevyhnutná, odporúča sa starostlivé monitorovanie hladiny lítia v sére.

Nesteroidové protizápalové lieky: ak sa antagonisti angiotenzínu-II zároveň podávajú s nesteroidovými protizápalovými liekmi (napr. selektívne COX-2 inhibítory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/deň) a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Ako u ACE inhibítorov, sprievodné podávanie antagonistov angiotenzínu-II a NSAIDs môže viesť k zvýšeniu rizika zhoršenia renálnych funkcií, zahrňujúcich možné akútne renálne zlyhanie a zvýšenie sérového draslíka najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa musí podávať opatrne najmä v pokročilom veku. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a potom, po zahájení sprievodnej terapie, sa musí zväziť pravidelné monitorovanie renálnych funkcií.

Ďalšie informácie o interakciách irbesartanu: v klinických štúdiách nie je ovplyvnená farmakokinetika irbesartanu hydrochlorotiazidom. Irbesartan je prevažne metabolizovaný CYP2C9 a v menšom rozsahu glukuronidáciou. Neboli pozorované významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie, keď sa irbesartan podával s warfarínom metabolizovaným CYP2C9. Účinky induktorov CYP2C9, ako je rifampicín, na farmakokinetiku irbesartanu neboli vyhodnotené. Farmakokinetika digoxínu nebola súčasným podaním irbesartanu zmenená.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita:

Použitie AIIRAs sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRAs je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak malé zvýšenie rizika nie je možné vylúčiť. Kým nie sú známe kontrolované epidemiologické údaje týkajúce sa rizika Inhibítorov Receptora Angiotenzínu II (AIIRAs), podobné riziká môžu existovať pre celú skupinu liekov. Pokiaľ je liečba AIIRA nevyhnutná, u pacientok plánujúcich graviditu sa má zmeniť liečba na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný profil bezpečnosti na použitie počas gravidity. Ak sa gravidita potvrdí, liečba AIIRAs sa má okamžite ukončiť a ak je vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia AIIRA liečbe indukuje počas druhého a tretieho trimestra gravidity ľudskú fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, retardácia lebečnej osifikácie) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Odporúča sa sonografická kontrola renálnej funkcie a lebky, ak sa AIIRAs podávajú od druhého trimestra gravidity.

Dojčatá matiek užívajúcich AIIRAs sa majú dôsledne monitorovať na hypotenziu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Laktácia:

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia Irbesartan BMSu počas dojčenia, Irbesartan BMS sa neodporúča používať a vhodnejšie je zvoliť alternatívnu liečbu s lepšie dokázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch irbesartanu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na jeho farmakodynamické vlastnosti je nepravdepodobné, že by ju mohol ovplyvniť. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebo-kontrolovaných štúdiách s hypertenziou nebol rozdiel v celkovom výskyte nežiaducich účinkov medzi skupinami na irbesartane (56,2%) a placebe (56,5%). Ukončenie terapie vzhľadom na nejaký klinický alebo laboratórny nežiaduci účinok malo nižší výskyt u pacientov liečených irbesartanom (3,3%) ako placebom liečených pacientov (4,5%). Výskyt nežiaducich účinkov nesúvisel s dávkou (v rozmedzí odporúčenej dávky), pohlavím, vekom, rasou alebo dĺžkou liečby.

U diabetických pacientov s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa ortostatický závrat alebo ortostatická hypotenzia vyskytli u 0,5% pacientov (t.j. menej často) ale prevyšujú placebo.

Nasledujúca tabuľka prezentuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v placebo-kontrolovaných štúdiách, v ktorých 1 965 hypertenzných pacientov používalo irbesartan. Údaje označené hviezdíčkom (*) sa vzťahujú na nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli navyše u > 2% diabetických hypertenzných pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou a ktoré prevyšovali placebo.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná použitím nasledovných konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

- Veľmi časté: Hyperkaliémia* sa vyskytla častejšie u diabetických pacientov liečených irbesartanom než placebom. U diabetických pacientov s hypertenziou s mikroalbuminúriou a normálnou renálnou funkciou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 29,4% pacientov v skupine na irbesartane v dávke 300 mg a u 22% pacientov v skupine na placebe. U diabetických pacientov s hypertenziou s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteinúriou sa hyperkaliémia ($\geq 5,5$ mEq/l) vyskytla u 46,3% pacientov v skupine na irbesartane a 26,3% pacientov v skupine na placebe.
- Časté: významné zvýšenia plazmatickej kreatínkinázy boli často pozorované u jedincov liečených irbesartanom (1,7%). Žiadne z týchto zvýšení nebolo spojené s identifikovateľnými klinickými muskuloskeletálnymi udalosťami. U 1,7% hypertenzných pacientov s pokročilým diabetickým ochorením obličiek liečených irbesartanom sa vyskytol pokles hemoglobínu*, ktorý nebol klinicky významný.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

- Menej časté: tachykardia

Poruchy nervového systému:

- Časté: závrat, ortostatický závrat*

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

- Menej časté: kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

- Časté: nauzea/vracanie
Menej časté: hnačka, dyspepsia/pyróza

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

- Časté: muskuloskeletálna bolesť*

Poruchy ciev:

- Časté: ortostatická hypotenzia*
Menej časté: sčervenanie pokožky

Čelkové poruchy a reakcie v mieste podania:

- Časté: únava
Menej časté: bolesť na hrudníku

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

- Menej časté: sexuálna dysfunkcia

Nasledujúce dodatočné nežiaduce účinky boli hlásené počas post-marketingových skúseností; boli získané zo spontánnych hlásení a preto častosť týchto nežiaducich účinkov nie je známa:

Poruchy nervového systému:

- Bolesť hlavy

Poruchy ucha a labyrintu:

- Tinnitus

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

- Porucha chuti

Poruchy obličiek a močových ciest:

Porušená funkcia obličiek zahŕňajúca prípady obličkového zlyhania u rizikových pacientov (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Leukocytoklastická vaskulitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Artralgia, myalgia (v niektorých prípadoch spájaná so zvýšenými plazmatickými hladinami kreatínkinázy), svalové kŕče

Poruchy metabolizmu a výživy:

Hyperkaliémia

Poruchy imunitného systému:

Hypersenzitívne reakcie ako sú angioedém, vyrážka, urtikária

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Hepatitída, abnormálna funkcia pečene

Pediatrickí pacienti: v randomizovanom skúšaní 318 hypertenzívnych detí a mladistvých vo veku od 6 do 16 rokov sa vyskytli nasledujúce súvisiace nežiaduce udalosti v 3 týždňovej dvojito zaslepenej fáze: bolesť hlavy (7,9%), hypotenzia (2,2%), závrat (1,9%), kašeľ (0,9%). V 26 týždňovom otvorenom období tohto skúšania sa najčastejšie vyskytli laboratórne abnormality ako zvýšenie kreatinínu (6,5%) a zvýšenie hodnôt CK o 2% u detských príjemcov.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti u dospelých osôb vystavených dávkam až do 900 mg/deň počas 8 týždňov, neodhalili žiadnu toxicitu. Ako najpravdepodobnejšie prejavy predávkovania sa predpokladajú hypotenzia a tachykardia a môže sa vyskytnúť aj bradykardia. O liečbe predávkovania Irbesartan BMSom nie sú dostupné špecifické informácie. Pacient musí byť pozorne sledovaný, liečba musí byť symptomatická a podporná. Navrhované opatrenia zahŕňajú indukciu emézy a/alebo gastrickú laváž. Pri predávkovaní môže byť prospešné podanie aktívneho uhlia. Irbesartan nie je možné odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty Angiotenzínu-II, samotné.
ATC kód C09CA04.

Mechanizmus účinku: Irbesartan je účinný, perorálne aktívny, selektívny receptorový antagonista angiotenzínu-II (typ AT₁). Predpokladá sa, že blokuje všetky účinky angiotenzínu-II sprostredkované AT₁ receptorom, bez ohľadu na zdroj alebo cestu syntézy angiotenzínu-II. Selektívny antagonizmus receptorov angiotenzínu-II (AT₁) vedie k zvýšeniu hladiny renínu a angiotenzínu-II v plazme a k zníženiu koncentrácie aldosterónu v plazme. Pri odporúčaných dávkach samotného irbesartanu nie sú významne ovplyvnené sérové hladiny draslíka. Irbesartan neinhibuje ACE (kinináza-II), enzým tvoriaci angiotenzín-II a degradujúci bradykinín na inaktívne metabolity. Irbesartan pre svoj účinok nevyžaduje metabolickú aktiváciu.

Klinická účinnosť:

Hypertenzia

Irbesartan znižuje tlak krvi s minimálnou zmenou srdcovej frekvencie. Zníženie tlaku krvi je závislé od dávky s tendenciou smerovať k plateau pri dávkach nad 300 mg raz denne. Dávky 150-300 mg raz

denne znižujú tlak krvi v sediacej alebo ležiacej polohe v najnižšom bode účinku (t.j. 24 hodín po podaní) v priemere o 8-13/5-8 mm Hg (systolický/diastolický) viac ako placebo.

Vrchol poklesu krvného tlaku sa dosiahne do 3-6 hodín po užití a antihypertenzný účinok pretrváva aspoň 24 hodín. Po 24 hodinách bola redukcia krvného tlaku pri odporúčaných dávkach 60-70% maximálnej diastolickej a systolickej odpovede. Najnižšia a priemerná odpoveď po 24 hodinách pri dávke 150 mg raz denne bola podobná, ako pri tej istej celkovej dávke podanej v dvoch denných dávkach.

Evidentné zníženie krvného tlaku Irbesartan BMSom nastane do 1-2 týždňov s maximálnym účinkom do 4-6 týždňov po zahájení liečby. Počas dlhodobej liečby antihypertenzívny účinok pretrváva. Po prerušení liečby sa krvný tlak postupne vracia na pôvodne hodnoty. Rebound fenomén hypertenzie nebol pozorovaný.

Tiazidové diuretiká majú pri liečbe irbesartanom aditívny účinok na zníženie krvného tlaku. U pacientov nedostatočne kontrolovaných samotným irbesartanom vedie pridanie nízkej dávky hydrochlórotiazidu (12,5 mg) raz denne k irbesartanu k ďalšej redukcii tlaku krvi v najnižšom bode účinku o 7-10/3-6 mm Hg (systolický/diastolický) v porovnaní s placebom.

Účinnosť Irbesartan BMSu nie je ovplyvnená vekom alebo pohlavím. Tak, ako pri iných liekoch ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém, pacienti čiernej pleti s hypertenziou odpovedali na monoterapiu irbesartanom v menšej miere. Ak sa irbesartan podáva súčasne s nízkou dávkou hydrochlórotiazidu (napr. 12,5 mg denne), antihypertenzívna odpoveď sa u pacientov čiernej pleti približuje účinku u beloškých pacientov.

Irbesartan nemá klinicky významný účinok na koncentráciu kyseliny močovej v sére alebo na sekréciu kyseliny močovej močom.

Zníženie krvného tlaku s 0,5 mg/kg (nizkými), 1,5 mg/kg (strednými) a 4,5 mg/kg (vysokými) cieľovými titrovanými dávkami irbesartanu sa pozorovalo u 318 hypertenzívnych alebo rizikových (diabetických, rodinná anamnéza hypertenzie) detí a mladistvých vo veku 6 až 16 rokov počas trojtýždňového obdobia. Na konci troch týždňov bolo priemerné zníženie z pôvodných hodnôt v primárnej účinnosti kolísavé, ustálený systolický krvný tlak (seated systolic blood pressure, SeSBP) bol 11,7 mmHg (nízka dávka), 9,3 mmHg (stredná dávka), 13,2 mmHg (vysoká dávka). Medzi týmito dávkami nie je zrejмый signifikantný rozdiel. Dosiahnutá priemerná zmena ustáleného diastolického krvného tlaku (SeDBP) bola nasledovná: 3,8 mmHg (nízka dávka), 3,2 mmHg (stredná dávka), 5,6 mmHg (vysoká dávka). Počas nasledujúceho dvojtýždňového obdobia boli pacienti randomizovaní buď na liečivo, alebo placebo, pacienti užívajúci placebo mali zvýšenie 2,4 a 2,0 mmHg u SeSBP a SeDBP v porovnaní s +0,1 a -0,3 mmHg zmenami u týchto všetkých dávok irbesartanu (pozri časť 4.2).

Hypertenzia a diabetes 2. typu s ochorením obličiek

Štúdia „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)“ ukazuje, že irbesartan znižuje progresiu ochorenia obličiek u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a zjavnou proteínúriou. IDNT bola dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia sledujúca morbiditu a mortalitu, ktorá porovnávala Irbesartan BMS, amlodipín a placebo. Štúdie sa zúčastnilo 1 715 hypertenzných pacientov s diabetom 2. typu, proteínúriou ≥ 900 mg/deň a hladinou kreatinínu v sére 1,0-3,0 mg/dl, u ktorých sa skúmali dlhodobé účinky (v priemere 2,6 roka) Irbesartan BMSu na progresiu ochorenia obličiek a celkovú mortalitu. Pacientom bol titrovaný Irbesartan BMS v dávke od 75 mg až po udržiavaciu dávku 300 mg, amlodipín od 2,5 mg do 10 mg alebo placebo podľa tolerancie. Pacientom zo všetkých liečených skupín boli typicky podané 2 až 4 antihypertenzíva (napr. diuretiká, betablokátory, alfablokátory), z dôvodu dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku $\leq 135/85$ mmHg alebo redukcie systolického tlaku o 10 mmHg, ak boli východzie hodnoty > 160 mmHg. Cieľové hodnoty krvného tlaku dosiahlo v placebo skupine šesťdesiat percent (60%) pacientov, zatiaľ čo v irbesartanovej a v amlodipínovej skupine bola táto hodnota dosiahnutá u 76% a 78%. Irbesartan významne znížil relatívne riziko výskytu primárneho kombinovaného koncového ukazovateľa, zdvojnásobenie hladiny kreatinínu v sére, terminálne štádium ochorenia obličiek (ESRD) alebo celkovej mortality. Približne 33% pacientov v skupine liečenej irbesartanom dosiahlo primárny renálny kombinovaný ukazovateľ v porovnaní s 39% a 41% pacientov v placebovej a amlodipínovej liečenej skupine [20% redukcia relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,024$) a 23% redukcia relatívneho rizika v porovnaní s amlodipínom ($p = 0,006$)]. Ak boli jednotlivé komponenty primárneho koncového ukazovateľa analyzované samostatne, nebol pozorovaný účinok na celkovú mortalitu, avšak na druhej strane bol

pozorovaný pozitívny trend v znížení ESRD a významné zníženie zdvojnásobenia hladín kreatinínu v sére.

Liečebný efekt bol posudzovaný v podskupinách rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku, dĺžky trvania diabetu, východiskových hodnôt krvného tlaku, sérového kreatinínu a miery exkrécie albumínu. V ženskej a podskupine pacientov čiernej pleti, ktoré z celkovej populácie zúčastňujúcej sa štúdie predstavovali 32% a 26%, renálny úžitok nebol zrejmý, hoci sa pri hodnotení intervalov spoľahlivosti nedal úplne vylúčiť. Čo sa týka sekundárneho koncového ukazovateľa, výskytu fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod, nebol v celej sledovanej populácii medzi troma skupinami pozorovaný žiadny rozdiel. V irbesartanovej skupine bol však pozorovaný zvýšený výskyt nefatálneho IM u žien a znížený výskyt nefatálneho IM u mužov oproti placebo. Zvýšený výskyt nefatálneho IM a cievej mozgovej príhody bol pozorovaný u žien liečených irbesartanom oproti liečbe amlodipínom. V celkovej populácii sa znížil počet hospitalizácií z dôvodu srdcového zlyhania. Pre tieto zistenia u žien sa nenašlo žiadne primerané vysvetlenie.

Štúdia „Effects of Irbesartan on Microalbuminuria in Hypertensive Patients with type 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2)“ ukazuje, že irbesartan v dávke 300 mg odďaľuje progresiu mikroalbuminúrie do zjavnej proteinúrie. IRMA 2 bola placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia sledujúca morbiditu, ktorej sa zúčastnilo 590 pacientov s diabetom 2. typu, mikroalbuminúriou (30-300 mg/deň) a normálnou funkciou obličiek (hodnota kreatinínu v sére $\leq 1,5$ mg/dl u mužov a $\leq 1,1$ mg/dl u žien). Štúdia skúmala dlhodobé účinky (2 roky) Irbesartan BMSu na progresiu mikroalbuminúrie do klinickej (zjavnej) proteinúrie (miera exkrécie močového albumínu (UAER) > 300 mg/deň a zvýšenie v UAER najmenej o 30% od východiskovej hodnoty). Cieľová hodnota krvného tlaku bola $\leq 135/85$ mmHg. Ďalšie antihypertenzíva (s vylúčením ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu II a kalciových blokátorov dihydropyridínového typu) boli pridané podľa potreby na dosiahnutie cieľovej hodnoty krvného tlaku. Vo všetkých liečebných skupinách boli dosiahnuté podobné hodnoty krvného tlaku, v skupine liečenej irbesartanom s dávkou 300 mg dosiahlo sledovaný ukazovateľ klinickej proteinúrie menej jedincov (5,2%) ako v skupine s placebo (14,9%) alebo irbesartanom v dávke 150 mg (9,7%), čo predstavuje 70% zníženie relatívneho rizika oproti placebo ($p = 0,0004$) v prípade vyššej dávky. Počas prvých troch mesiacov liečby nebolo pozorované sprievodné zlepšenie glomerulárnej filtrácie (GFR). Spomalenie progresie do klinickej proteinúrie bolo zjavné už v prvých troch mesiacoch a pokračovalo počas nasledujúcich 2 rokov. Regresia k normoalbuminúrii (< 30 mg/deň) sa oveľa častejšie vyskytovala v skupine s Irbesartan BMSom 300 mg (34%), v porovnaní so skupinou s placebo (21%).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom užití sa irbesartan dobre absorbuje: štúdie absolútnej biologickej dostupnosti ukázali hodnoty približne 60-80%. Súčasny príjem potravy biologickú dostupnosť irbesartanu významne neovplyvňuje. Väzba na bielkoviny plazmy je približne 96% s nepatrnou väzbou na krvné elementy. Distribučný objem je 53-93 litrov. Po perorálnom alebo intravenóznom podaní irbesartanu značenom ^{14}C 80-85% cirkulujúcej plazmatickej rádioaktivity možno pripočítať nezmenenému irbesartanu. Irbesartan sa metabolizuje v pečeni konjugáciou s kyselinou glukurónovou a oxidáciou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je irbesartan glukuronid (približne 6%). *In vitro* štúdie ukázali, že irbesartan je primárne oxidovaný enzýmom CYP2C9 cytochrómu P450; izoenzým CYP3A4 má zanedbateľný efekt.

Farmakokinetika irbesartanu je v dávkovom intervale 10 až 600 mg lineárna a úmerná dávke. Pozorovalo sa menšie ako proporcionálne zvýšenie perorálnej absorpcie v dávke nad 600 mg (dvojnásobok maximálnej odporúčanej dávky); mechanizmus je neznámy. Maximum plazmatickej koncentrácie sa dosiahne 1,5-2 hodiny po perorálnom podaní. Celkový telesný a renálny klírens je 157-176 a 3-3,5 ml/min. Počas terminálnej eliminácie irbesartanu je 11-15 hodín. Rovnovážny stav plazmatickej koncentrácie sa dosiahne do 3 dní od začiatku dávkovania raz denne. Po opakovanom dávkovaní raz denne sa pozoruje limitovaná plazmatická akumulácia irbesartanu ($< 20\%$). V štúdií bola zistená u žien s hypertenziou o niečo vyššia plazmatická koncentrácia irbesartanu. V polčase a v akumulácii irbesartanu však rozdiel nebol. U žien nie je potrebná úprava dávkovania. Hodnoty AUC a C_{max} boli tiež o niečo vyššie u starších jedincov (≥ 65 rokov), v porovnaní s mladými subjektami

(18-40 rokov). Polčas terminálnej eliminácie sa však významne nezmenil. U starších pacientov nie je úprava dávky potrebná.

Irbesartan a jeho metabolity sú eliminované žľazou aj obličkami. Po perorálnom alebo i.v. podaní irbesartanu značeného ^{14}C sa asi 20% rádioaktivity našlo v moči, zostatok v stolici. Menej ako 2% dávky sa vylúčili močom ako nezmenený irbesartan.

Farmakokinetika irbesartanu sa hodnotila u 23 hypertenzívnych detí po podaní jednotlivej alebo viacnásobnej dennej dávky irbesartanu (2 mg/kg) až do maximálnej dennej dávky 150 mg počas štyroch týždňov. Z týchto 23 detí bolo 21 hodnotených na porovnávanie farmakokinetiky s dospelými (dvanásť detí bolo viac ako 12 ročných, deväť detí bolo od 6 do 12 rokov). Výsledky poukazujú na to, že pomer $C_{\max}$, AUC a klirensu bol porovnateľný ako u dospelých pacientov užívajúcich 150 mg irbesartanu denne. Limitovaná akumulácia irbesartanu (18%) v plazme sa pozorovala po opakovaní jednej dennej dávky.

Poškodenie funkcie obličiek: u pacientov s poškodenou funkciou obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Irbesartan sa nedá odstrániť hemodialýzou.

Poškodenie funkcie pečene: u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou nie sú farmakokinetické parametre irbesartanu významne zmenené. Nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nebola dokázaná abnormálna systémová alebo orgánová toxicita v klinicky relevantných dávkach. V predklinických štúdiách bezpečnosti vysoké dávky irbesartanu (≥ 250 mg/kg/deň u potkanov a ≥ 100 mg/kg/deň u makakov) spôsobili pokles parametrov červenej krvnej zložky (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit). Veľmi vysoké dávky (≥ 500 mg/kg/deň) spôsobujú u potkanov a makakov degeneratívne zmeny v obličkách (ako napríklad intersticiálnu nefritídu, dilatáciu tubulov, bazofiliu tubulov, zvýšenú plazmatickú koncentráciu urey a kreatinínu), ktoré sú pravdepodobne sekundárne spôsobené hypotenzným účinkom lieku vedúcim k zníženiu renálnej perfúzie. Irbesartan indukuje hyperpláziu/hypertrofiu juxtaglomerulárnych buniek (u potkanov ≥ 90 mg/kg/deň, u makakov ≥ 10 mg/kg/deň). Všetky tieto zmeny boli považované za výsledok farmakologických účinkov irbesartanu. Terapeutické dávky irbesartanu u ľudí nespôsobujú relevantnú hyperpláziu/hypertrofiu renálnych juxtaglomerulárnych buniek.

Nie sú dôkazy o mutagenite, klastogenite alebo karcinogenite.

Štúdie na zvieratách s irbesartanom ukázali prechodný toxický účinok (zvýšená kavitácia obličkovej panvičky, hydroureter alebo subkutánny edém) u plodov potkanov, ktoré sa zistili po narodení. U králikov boli abortus alebo skorá rezorpcia plodu pozorované pri dávkach spôsobujúcich významnú toxicitu u matky, vrátane mortality. U potkanov a králikov nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy

Mikrokryštalická celulóza

Sodná soľ kroskarmelózy

Hypromelóza

Hydratovaný oxid kremičitý

Magnéziumstearát.

Filmotvorný povlak:
Monohydrát laktózy
Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3000
Karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Škatuľa obsahujúca 14 filmom obalených tabliet: 1 blister obsahujúci 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkovom blistri.

Škatuľa obsahujúca 28 filmom obalených tabliet: 2 blistre obsahujúce 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 56 filmom obalených tabliet: 4 blistre obsahujúce 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 84 filmom obalených tabliet: 6 blistrov obsahujúcich 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 98 filmom obalených tabliet: 7 blistrov obsahujúcich 14 filmom obalených tabliet v PVC/PVDC/hliníkových blistroch.

Škatuľa obsahujúca 56 x 1 filmom obalených tabliet; 7 blistrov obsahujúcich 8 x 1 filmom obalených tabliet každý v PVC/PVDC/hliníkových blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávky.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Britáňa

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/375/028-033

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. január 2007

Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA
UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať meno a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Cyklos PSURov Irbesartan BMS je spojený cez odkazujúci produkt KARVEA, kým nebude inak stanovené.

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, že systém dohľadu nad liekmi, tak ako je opísaný vo verzii 3.0 obsiahnutej v module 1.8.1. žiadosti o registráciu lieku, je na mieste a funguje predtým, ako sa liek uvedie na trh a tak dlho, ako je liek na trh uvádzaný.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA****1. NÁZOV LIEKU**

Irbesartan BMS 75 mg tablety
irbesartan

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje: irbesartan 75 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Britáňa

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Irbesartan BMS 75 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan BMS 75 mg tablety
irbesartan

2. NAZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

14 - 28 - 56 - 98 tabliet:

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

56 x 1 tabliet:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA****1. NÁZOV LIEKU**

Irbesartan BMS 150 mg tablety
irbesartan

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje: irbesartan 150 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Britáňa

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Irbesartan BMS 150 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan BMS 150 mg tablety
irbesartan

2. NAZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

14 - 28 - 56 - 98 tabliet:

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

56 x 1 tabliet:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA****1. NÁZOV LIEKU**

Irbesartan BMS 300 mg tablety
irbesartan

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje: irbesartan 300 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Britáňa

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Irbesartan BMS 300 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan BMS 300 mg tablety
irbesartan

2. NAZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

14 - 28 - 56 - 98 tabliet:

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

56 x 1 tabliet:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA****1. NÁZOV LIEKU**

Irbesartan BMS 75 mg filmom obalené tablety
irbesartan

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje: irbesartan 75 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
84 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Britáňa

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Irbesartan BMS 75 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan BMS 75 mg tablety
irbesartan

2. NAZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabliet:

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

56 x 1 tabliet:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA****1. NÁZOV LIEKU**

Irbesartan BMS 150 mg filmom obalené tablety
irbesartan

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje: irbesartan 150 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
84 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Britáňa

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Irbesartan BMS 150 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan BMS 150 mg tablety
irbesartan

2. NAZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabliet:

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

56 x 1 tabliet:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL/ŠKATUEA****1. NÁZOV LIEKU**

Irbesartan BMS 300 mg filmom obalené tablety
irbesartan

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje: irbesartan 300 mg

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: tiež obsahuje monohydrát laktózy

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet
28 tabliet
56 tabliet
56 x 1 tabliet
84 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Britáňa

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Irbesartan BMS 300 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

1. NÁZOV LIEKU

Irbesartan BMS 300 mg tablety
irbesartan

2. NAZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

14 - 28 - 56 - 84 - 98 tabliet:

Pon
Ut
Str
Št
Pia
So
Ne

56 x 1 tabliet:

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
Irbesartan BMS 75 mg tablety
irbesartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Irbesartan BMS a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Irbesartan BMS
3. Ako užívať Irbesartan BMS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Irbesartan BMS
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE IRBESARTAN BMS A NA ČO SA POUŽÍVA

Irbesartan BMS patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobuje ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan BMS zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobuje rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku. Irbesartan BMS spomaľuje zhoršovanie funkcie obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom (cukrovkou) 2. typu.

Irbesartan BMS sa používa na

- liečbu vysokého krvného tlaku (*esenciálnej hypertenzie*)
- ochranu obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ktorí majú laboratórne dôkazy o zhoršenej funkcii obličiek.

2. SKÔR AKO UŽIJETE IRBESARTAN BMS

Neužívajte Irbesartan BMS

- keď ste **alergický** (precitlivený) na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Irbesartan BMSu
- keď ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Irbesartan BMSu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)

Irbesartan BMS sa nemá používať u detí a mladistvých (do 18 rokov).

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Irbesartan BMSu

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa Vás týka nasledovné:

- keď **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- keď trpíte **obličkovými problémami**
- keď trpíte **srdcovými problémami**
- ak dostávate Irbesartan BMS na **diabetické obličkové ochorenie**. V tomto prípade Vám má lekár pravidelne kontrolovať krvné testy, najmä hladinu draslíka v krvi v prípade zhoršenej funkcie obličiek
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) **alebo dostávate anestetiká**

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Irbesartan BMS sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Irbesartan BMS zvyčajne neinteraguje s inými liekmi.

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové výživové doplnky
- soli obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky (také ako určité diuretiká)
- lieky obsahujúce lítium.

Ak používate lieky proti bolesti nazývané nesteroidové protizápalové lieky môže sa účinok irbesartanu znižovať.

Užívanie Irbesartan BMSu s jedlom a nápojmi

Irbesartan BMS sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár Vám poradí, aby ste prestali užívať Irbesartan BMS predtým ako otehotníte alebo hneď ako sa dozviете, že ste tehotná a poradí Vám aký liek máte užívať namiesto Irbesartan BMSu. Irbesartan BMS sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte Vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Irbesartan BMS sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a Váš lekár Vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je Vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pri liečbe Irbesartan BMSom sa nepredpokladá ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Príležitostne sa však môže pri liečbe vysokého krvného tlaku vyskytnúť závrat alebo únava. Ak sa u Vás prejavia uvedené ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi predtým, než budete šoférovať auto alebo používať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Irbesartan BMSu

Irbesartan BMS obsahuje laktózu. Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. AKO UŽÍVAŤ IRBESARTAN BMS

Vždy užívajte Irbesartan BMS presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Spôsob používania

Irbesartan BMS sa používa **perorálne**. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár). Irbesartan BMS sa môže používať s jedlom alebo bez jedla. Vašu dennú

dávku sa snažte užívať každý deň približne v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Irbesartan BMSu, pokiaľ Váš lekár nerozhodne inak.

- **Pacienti s vysokým krvným tlakom**
Zvyčajná dávka je 150 mg raz denne (dve tablety denne). Dávka môže byť neskôr zvýšená na 300 mg (štyri tablety denne) raz denne v závislosti na odozve Vášho krvného tlaku.
- **Pacienti s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ochorením obličiek**
U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu predstavuje dávka 300 mg (štyri tablety denne) raz denne uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe pridruženého ochorenia obličiek.

Lekár môže odporučiť nižšiu dávku, hlavne na začiatku liečby u určitých pacientov, ako u pacientov podstupujúcich **hemodialýzu** alebo u ľudí **starších ako 75 rokov**.

Maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne 4-6 týždňov po začatí liečby.

Ak užijete viac Irbesartan BMSu ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, kontaktujte ihneď svojho lekára.

Irbesartan BMS nesmú užívať deti

Irbesartan BMS sa nemá používať u detí mladších ako 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltlo dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete užiť Irbesartan BMS

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Irbesartan BMS môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné a budú vyžadovať lekársku starostlivosť.

Ako u podobných liekov, vyskytli sa prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka) ako aj lokalizované svrbenie na tvári, perách a/alebo jazyku u pacientov používajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z týchto symptómov alebo máte krátke dýchanie, **prestaňte používať Irbesartan BMS a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Veľmi časté: aspoň 1 z 10 pacientov alebo viac

Časté: aspoň 1 zo 100 a menej ako 1 z 10 pacientov

Menej časté: aspoň 1 z 1000 a menej ako 1 zo 100 pacientov

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií u pacientov liečených Irbesartan BMSom boli:

- Veľmi časté: ak trpíte na vysoký krvný tlak a diabetes 2. typu s ochorením obličiek môžu krvné testy ukázať zvýšenú hladinu draslíka
- Časté: závrat, nutkanie na vracanie/vracanie, únava a krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré kontrolujú funkciu svalov a srdca (enzým kreatínkináza). U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu s ochorením obličiek sa pozoroval závrat najmä pri vstávaní z ležiacej alebo sediacej polohy, bolesť kĺbov a svalov a zníženie hladín bielkoviny červených buniek krvi (hemoglobín).

- Menej časté: rýchle búšenie srdca, začervenanie, kašeľ, hnačka, porucha trávenia/pálenie záhy, sexuálna dysfunkcia (problémy sexuálneho správania), bolesť na hrudníku.

Niektoré vedľajšie účinky sa pozorovali od začiatku uvedenia Irbesartan BMSu na trh ale ich výskyt nie je známy. Tieto nežiaduce účinky sú: bolesť hlavy, porucha chuti, zvonenie v ušiach, svalové kŕče, bolesť kĺbov a svalov, neobvyklé poruchy funkcie pečene, zvýšená hladina draslíka v krvi, zhoršená funkcia obličiek a zápal drobných krvných ciev postihujúci najmä kožu (stav nazývaný leukocytoklastická vaskulitída).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ IRBESARTAN BMS

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Irbesartan BMS po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri: po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Irbesartan BMS obsahuje

- Liečivo je irbesartan. Každá tableta Irbesartan BMS 75 mg obsahuje 75 mg irbesartanu.
- Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy, magnéziumstearát, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, kukuričný škrob a poloxamér 188.

Ako vyzerá Irbesartan BMS a obsah balenia

Irbesartan BMS 75 mg tablety sú biele až sivobiele, bikonvexné a oválne s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2771 vyrytým na druhej strane.

Irbesartan BMS 75 mg tablety sú dodávané v blistroch v balení po 14, 28, 56, alebo 98 tabliet. Sú tiež dostupné aj blisterové balenia po 56 x 1 tablet pre podávanie v nemocniciach.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Britáňa

Výrobca:

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

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

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
Irbesartan BMS 150 mg tablety
irbesartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Irbesartan BMS a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Irbesartan BMS
3. Ako užívať Irbesartan BMS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Irbesartan BMS
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE IRBESARTAN BMS A NA ČO SA POUŽÍVA

Irbesartan BMS patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobuje ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan BMS zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobuje rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku. Irbesartan BMS spomaľuje zhoršovanie funkcie obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom (cukrovkou) 2. typu.

Irbesartan BMS sa používa na

- liečbu vysokého krvného tlaku (*esenciálnej hypertenzie*)
- ochranu obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ktorí majú laboratórne dôkazy o zhoršenej funkcii obličiek.

2. SKÔR AKO UŽIJETE IRBESARTAN BMS

Neužívajte Irbesartan BMS

- keď ste **alergický** (precitlivený) na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Irbesartan BMSu
- keď ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Irbesartan BMSu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)

Irbesartan BMS sa nemá používať u detí a mladistvých (do 18 rokov).

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Irbesartan BMSu

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa Vás týka nasledovné:

- keď **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- keď trpíte **obličkovými problémami**
- keď trpíte **srdcovými problémami**
- ak dostávate Irbesartan BMS na **diabetické obličkové ochorenie**. V tomto prípade Vám má lekár pravidelne kontrolovať krvné testy, najmä hladinu draslíka v krvi v prípade zhoršenej funkcie obličiek
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) **alebo dostávate anestetiká**

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Irbesartan BMS sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Irbesartan BMS zvyčajne neinteraguje s inými liekmi.

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové výživové doplnky
- soli obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky (také ako určité diuretiká)
- lieky obsahujúce lítium.

Ak používate lieky proti bolesti nazývané nesteroidové protizápalové lieky môže sa účinok irbesartanu znižovať.

Užívanie Irbesartan BMSu s jedlom a nápojmi

Irbesartan BMS sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár Vám poradí, aby ste prestali užívať Irbesartan BMS predtým ako otehotníte alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí Vám aký liek máte užívať namiesto Irbesartan BMSu. Irbesartan BMS sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte Vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Irbesartan BMS sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a Váš lekár Vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je Vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pri liečbe Irbesartan BMSom sa nepredpokladá ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Príležitostne sa však môže pri liečbe vysokého krvného tlaku vyskytnúť závrat alebo únava. Ak sa u Vás prejavia uvedené ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi predtým, než budete šoférovať auto alebo používať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Irbesartan BMSu

Irbesartan BMS obsahuje laktózu. Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. AKO UŽÍVAŤ IRBESARTAN BMS

Vždy užívajte Irbesartan BMS presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Spôsob používania

Irbesartan BMS sa používa **perorálne**. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár). Irbesartan BMS sa môže používať s jedlom alebo bez jedla. Vašu dennú

dávku sa snažte užívať každý deň približne v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Irbesartan BMSu, pokiaľ Váš lekár nerozhodne inak.

- **Pacienti s vysokým krvným tlakom**

Zvyčajná dávka je 150 mg raz denne. Dávka môže byť neskôr zvýšená na 300 mg (dve tablety denne) raz denne v závislosti na odozve Vášho krvného tlaku.

- **Pacienti s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ochorením obličiek**

U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu predstavuje dávka 300 mg (dve tablety denne) raz denne uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe pridruženého ochorenia obličiek.

Lekár môže odporučiť nižšiu dávku, hlavne na začiatku liečby u určitých pacientov, ako u pacientov podstupujúcich **hemodialýzu** alebo u ľudí **starších ako 75 rokov**.

Maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne 4-6 týždňov po začatí liečby.

Ak užijete viac Irbesartan BMSu ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, kontaktujte ihneď svojho lekára.

Irbesartan BMS nesmú užívať deti

Irbesartan BMS sa nemá používať u detí mladších ako 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltnú dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete užiť Irbesartan BMS

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Irbesartan BMS môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné a budú vyžadovať lekársku starostlivosť.

Ako u podobných liekov, vyskytli sa prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka) ako aj lokalizované svrbenie na tvári, perách a/alebo jazyku u pacientov používajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z týchto symptómov alebo máte krátke dýchanie, **prestaňte používať Irbesartan BMS a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Veľmi časté: aspoň 1 z 10 pacientov alebo viac

Časté: aspoň 1 zo 100 a menej ako 1 z 10 pacientov

Menej časté: aspoň 1 z 1000 a menej ako 1 zo 100 pacientov

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií u pacientov liečených Irbesartan BMSom boli:

- Veľmi časté: ak trpíte na vysoký krvný tlak a diabetes 2. typu s ochorením obličiek môžu krvné testy ukázať zvýšenú hladinu draslíka
- Časté: závrat, nutkanie na vracanie/vracanie, únava a krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré kontrolujú funkciu svalov a srdca (enzým kreatínkináza). U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu s ochorením obličiek sa pozoroval závrat najmä pri vstávaní z ležiacej alebo sediacej polohy, bolesť kĺbov a svalov a zníženie hladín bielkoviny červených buniek krvi (hemoglobín).

- Menej časté: rýchle búšenie srdca, začervenanie, kašeľ, hnačka, porucha trávenia/pálenie záhy, sexuálna dysfunkcia (problémy sexuálneho správania), bolesť na hrudníku.

Niektoré vedľajšie účinky sa pozorovali od začiatku uvedenia Irbesartan BMSu na trh ale ich výskyt nie je známy. Tieto nežiaduce účinky sú: bolesť hlavy, porucha chuti, zvonenie v ušiach, svalové kŕče, bolesť kĺbov a svalov, neobvyklé poruchy funkcie pečene, zvýšená hladina draslíka v krvi, zhoršená funkcia obličiek a zápal drobných krvných ciev postihujúci najmä kožu (stav nazývaný leukocytoklastická vaskulitída).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ IRBESARTAN BMS

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Irbesartan BMS po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri: po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Irbesartan BMS obsahuje

- Liečivo je irbesartan. Každá tableta Irbesartan BMS 150 mg obsahuje 150 mg irbesartanu.
- Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy, magnéziumstearát, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, kukuričný škrob a poloxamér 188.

Ako vyzerá Irbesartan BMS a obsah balenia

Irbesartan BMS 150 mg tablety sú biele až sivobiele, bikonvexné a oválne s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2772 vyrytým na druhej strane.

Irbesartan BMS 150 mg tablety sú dodávané v blistroch v balení po 14, 28, 56, alebo 98 tabliet. Sú tiež dostupné aj blisterové balenia po 56 x 1 tablet pre podávanie v nemocniciach.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Britáňa

Výrobca:

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

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

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

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
Irbesartan BMS 300 mg tablety
irbesartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Irbesartan BMS a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Irbesartan BMS
3. Ako užívať Irbesartan BMS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Irbesartan BMS
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE IRBESARTAN BMS A NA ČO SA POUŽÍVA

Irbesartan BMS patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobuje ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan BMS zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobuje rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku. Irbesartan BMS spomaľuje zhoršovanie funkcie obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom (cukrovkou) 2. typu.

Irbesartan BMS sa používa na

- liečbu vysokého krvného tlaku (*esenciálnej hypertenzie*)
- ochranu obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ktorí majú laboratórne dôkazy o zhoršenej funkcii obličiek.

2. SKÔR AKO UŽIJETE IRBESARTAN BMS

Neužívajte Irbesartan BMS

- keď ste **alergický** (precitlivený) na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Irbesartan BMSu
- keď ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Irbesartan BMSu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)

Irbesartan BMS sa nemá používať u detí a mladistvých (do 18 rokov).

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Irbesartan BMSu

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa Vás týka nasledovné:

- keď **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- keď trpíte **obličkovými problémami**
- keď trpíte **srdcovými problémami**
- ak dostávate Irbesartan BMS na **diabetické obličkové ochorenie**. V tomto prípade Vám má lekár pravidelne kontrolovať krvné testy, najmä hladinu draslíka v krvi v prípade zhoršenej funkcie obličiek
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) **alebo dostávate anestetiká**

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Irbesartan BMS sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Irbesartan BMS zvyčajne neinteraguje s inými liekmi.

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové výživové doplnky
- soli obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky (také ako určité diuretiká)
- lieky obsahujúce lítium.

Ak používate lieky proti bolesti nazývané nesteroidové protizápalové lieky môže sa účinok irbesartanu znižovať.

Užívanie Irbesartan BMSu s jedlom a nápojmi

Irbesartan BMS sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár Vám poradí, aby ste prestali užívať Irbesartan BMS predtým ako otehotníte alebo hneď ako sa dozviете, že ste tehotná a poradí Vám aký liek máte užívať namiesto Irbesartan BMSu. Irbesartan BMS sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte Vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Irbesartan BMS sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a Váš lekár Vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je Vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pri liečbe Irbesartan BMSom sa nepredpokladá ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Príležitostne sa však môže pri liečbe vysokého krvného tlaku vyskytnúť závrat alebo únava. Ak sa u Vás prejavia uvedené ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi predtým, než budete šoférovať auto alebo používať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Irbesartan BMSu

Irbesartan BMS obsahuje laktózu. Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. AKO UŽÍVAŤ IRBESARTAN BMS

Vždy užívajte Irbesartan BMS presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Spôsob používania

Irbesartan BMS sa používa **perorálne**. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár). Irbesartan BMS sa môže používať s jedlom alebo bez jedla. Vašu dennú

dávku sa snažte užívať každý deň približne v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Irbesartan BMSu, pokiaľ Váš lekár nerozhodne inak.

- **Pacienti s vysokým krvným tlakom**
Zvyčajná dávka je 150 mg raz denne. Dávka môže byť neskôr zvýšená na 300 mg raz denne v závislosti na odozve Vášho krvného tlaku.
- **Pacienti s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ochorením obličiek**
U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu predstavuje dávka 300 mg raz denne uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe pridruženého ochorenia obličiek.

Lekár môže odporučiť nižšiu dávku, hlavne na začiatku liečby u určitých pacientov, ako u pacientov podstupujúcich **hemodialýzu** alebo u ľudí **starších ako 75 rokov**.

Maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne 4-6 týždňov po začatí liečby.

Ak užijete viac Irbesartan BMSu ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, kontaktujte ihneď svojho lekára.

Irbesartan BMS nesmú užívať deti

Irbesartan BMS sa nemá používať u detí mladších ako 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltlo dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete užiť Irbesartan BMS

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Irbesartan BMS môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné a budú vyžadovať lekársku starostlivosť.

Ako u podobných liekov, vyskytli sa prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka) ako aj lokalizované svrbenie na tvári, perách a/alebo jazyku u pacientov používajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z týchto symptómov alebo máte krátke dýchanie, **prestaňte používať Irbesartan BMS a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Veľmi časté: aspoň 1 z 10 pacientov alebo viac

Časté: aspoň 1 zo 100 a menej ako 1 z 10 pacientov

Menej časté: aspoň 1 z 1000 a menej ako 1 zo 100 pacientov

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií u pacientov liečených Irbesartan BMSom boli:

- Veľmi časté: ak trpíte na vysoký krvný tlak a diabetes 2. typu s ochorením obličiek môžu krvné testy ukázať zvýšenú hladinu draslíka
- Časté: závrat, nutkanie na vracanie/vracanie, únava a krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré kontrolujú funkciu svalov a srdca (enzým kreatínkináza). U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu s ochorením obličiek sa pozoroval závrat najmä pri vstávaní z ležiacej alebo sediacej polohy, bolesť kĺbov a svalov a zníženie hladín bielkoviny červených buniek krvi (hemoglobín).

- Menej časté: rýchle búšenie srdca, začervenanie, kašeľ, hnačka, porucha trávenia/pálenie záhy, sexuálna dysfunkcia (problémy sexuálneho správania), bolesť na hrudníku.

Niektoré vedľajšie účinky sa pozorovali od začiatku uvedenia Irbesartan BMSu na trh ale ich výskyt nie je známy. Tieto nežiaduce účinky sú: bolesť hlavy, porucha chuti, zvonenie v ušiach, svalové kŕče, bolesť kĺbov a svalov, neobvyklé poruchy funkcie pečene, zvýšená hladina draslíka v krvi, zhoršená funkcia obličiek a zápal drobných krvných ciev postihujúci najmä kožu (stav nazývaný leukocytoklastická vaskulitída).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ IRBESARTAN BMS

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Irbesartan BMS po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri: po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Irbesartan BMS obsahuje

- Liečivo je irbesartan. Každá tableta Irbesartan BMS 300 mg obsahuje 300 mg irbesartanu.
- Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy, magnéziumstearát, koloidný hydratovaný oxid kremičitý, kukuričný škrob a poloxamér 188.

Ako vyzerá Irbesartan BMS a obsah balenia

Irbesartan BMS 300 mg tablety sú biele až sivobiele, bikonvexné a oválne s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2773 vyrytým na druhej strane.

Irbesartan BMS 300 mg tablety sú dodávané v blistroch v balení po 14, 28, 56, alebo 98 tabliet. Sú tiež dostupné aj blisterové balenia po 56 x 1 tablet pre podávanie v nemocniciach.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Britáňa

Výrobca:

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

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

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

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
Irbesartan BMS 75 mg filmom obalené tablety
irbesartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Irbesartan BMS a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Irbesartan BMS
3. Ako užívať Irbesartan BMS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Irbesartan BMS
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE IRBESARTAN BMS A NA ČO SA POUŽÍVA

Irbesartan BMS patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobuje ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan BMS zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobuje rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku. Irbesartan BMS spomaľuje zhoršovanie funkcie obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom (cukrovkou) 2. typu.

Irbesartan BMS sa používa na

- liečbu vysokého krvného tlaku (*esenciálnej hypertenzie*)
- ochranu obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ktorí majú laboratórne dôkazy o zhoršenej funkcii obličiek.

2. SKÔR AKO UŽIJETE IRBESARTAN BMS

Neužívajte Irbesartan BMS

- keď ste **alergický** (precitlivený) na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Irbesartan BMSu
- keď ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Irbesartan BMSu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)

Irbesartan BMS sa nemá používať u detí a mladistvých (do 18 rokov).

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Irbesartan BMSu

Povedzte svojmu lekárovi ak sa Vás týka nasledovné:

- keď **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- keď trpíte **obličkovými problémami**
- keď trpíte **srdcovými problémami**
- ak dostávate Irbesartan BMS na **diabetické obličkové ochorenie**. V tomto prípade Vám má lekár pravidelne kontrolovať krvné testy, najmä hladinu draslíka v krvi v prípade zhoršenej funkcie obličiek
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) **alebo dostávate anestetiká**

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Irbesartan BMS sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Irbesartan BMS zvyčajne neinteraguje s inými liekmi.

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové výživové doplnky
- soli obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky (také ako určité diuretiká)
- lieky obsahujúce lítium.

Ak používate lieky proti bolesti nazývané nesteroidové protizápalové lieky môže sa účinok irbesartanu znižovať.

Užívanie Irbesartan BMSu s jedlom a nápojmi

Irbesartan BMS sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár Vám poradí, aby ste prestali užívať Irbesartan BMS predtým ako otehotníte alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí Vám aký liek máte užívať namiesto Irbesartan BMSu. Irbesartan BMS sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte Vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Irbesartan BMS sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a Váš lekár Vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je Vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pri liečbe Irbesartan BMSom sa nepredpokladá ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Príležitostne sa však môže pri liečbe vysokého krvného tlaku vyskytnúť závrat alebo únava. Ak sa u Vás prejavia uvedené ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi predtým, než budete šoférovať auto alebo používať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Irbesartan BMSu

Irbesartan BMS obsahuje laktózu. Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. AKO UŽÍVAŤ IRBESARTAN BMS

Vždy užívajte Irbesartan BMS presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Spôsob používania

Irbesartan BMS sa používa **perorálne**. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár). Irbesartan BMS sa môže používať s jedlom alebo bez jedla. Vašu dennú

dávku sa snažte užívať každý deň približne v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Irbesartan BMSu, pokiaľ Váš lekár nerozhodne inak.

- **Pacienti s vysokým krvným tlakom**
Zvyčajná dávka je 150 mg raz denne (dve tablety denne). Dávka môže byť neskôr zvýšená na 300 mg (štyri tablety denne) raz denne v závislosti na odozve Vášho krvného tlaku.
- **Pacienti s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ochorením obličiek**
U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu predstavuje dávka 300 mg (štyri tablety denne) raz denne uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe pridruženého ochorenia obličiek.

Lekár môže odporučiť nižšiu dávku, hlavne na začiatku liečby u určitých pacientov, ako u pacientov podstupujúcich **hemodialyzu** alebo u ľudí **starších ako 75 rokov**.

Maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne 4-6 týždňov po začatí liečby.

Ak užijete viac Irbesartan BMSu ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, kontaktujte ihneď svojho lekára.

Irbesartan BMS nesmú užívať deti

Irbesartan BMS sa nemá používať u detí mladších ako 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltlo dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete užiť Irbesartan BMS

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Irbesartan BMS môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné a budú vyžadovať lekársku starostlivosť.

Ako u podobných liekov, vyskytli sa prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka) ako aj lokalizované svrbenie na tvári, perách a/alebo jazyku u pacientov používajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z týchto symptómov alebo máte krátke dýchanie, **prestaňte používať Irbesartan BMS a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Veľmi časté: aspoň 1 z 10 pacientov alebo viac

Časté: aspoň 1 zo 100 a menej ako 1 z 10 pacientov

Menej časté: aspoň 1 z 1000 a menej ako 1 zo 100 pacientov

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií u pacientov liečených Irbesartan BMSom boli:

- Veľmi časté: ak trpíte na vysoký krvný tlak a diabetes 2. typu s ochorením obličiek môžu krvné testy ukázať zvýšenú hladinu draslíka
- Časté: závrat, nutkanie na vracanie/vracanie, únava a krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré kontrolujú funkciu svalov a srdca (enzým kreatínkináza). U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu s ochorením obličiek sa pozoroval závrat najmä pri vstávaní z ležiacej alebo sediacej polohy, bolesť kĺbov alebo svalov a zníženie hladín bielkoviny červených buniek krvi (hemoglobín).

- Menej časté: rýchle búšenie srdca, začervenanie, kašeľ, hnačka, porucha trávenia/pálenie záhy, sexuálna dysfunkcia (problémy sexuálneho správania), bolesť na hrudníku.

Niektoré vedľajšie účinky sa pozorovali od začiatku uvedenia Irbesartan BMSu na trh ale ich výskyt nie je známy. Tieto nežiaduce účinky sú: bolesť hlavy, porucha chuti, zvonenie v ušiach, svalové kŕče, bolesť kĺbov a svalov, neobvyklé poruchy funkcie pečene, zvýšená hladina draslíka v krvi, zhoršená funkcia obličiek a zápal drobných krvných ciev postihujúci najmä kožu (stav nazývaný leukocytoklastická vaskulitída).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ IRBESARTAN BMS

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Irbesartan BMS po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri: po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Irbesartan BMS obsahuje

- Liečivo je irbesartan. Každá tableta Irbesartan BMS 75 mg obsahuje 75 mg irbesartanu.
- Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, hydratovaný oxid kremičitý, magnéziumstearát, oxid titaničitý, makrogol, karnaubský vosk.

Ako vyzerá Irbesartan BMS a obsah balenia

Irbesartan BMS 75 mg filmom obalené tablety sú biele až sivobiele, bikonvexné a oválne s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2871 vyrytým na druhej strane.

Irbesartan BMS 75 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistroch v balení po 14, 28, 56, 84 alebo 98 filmom obalených tablet. Sú tiež dostupné aj blisterové balenia po 56 x 1 filmom obalených tablet pre podávanie v nemocniciach.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Britáňa

Výrobca:

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

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

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
Irbesartan BMS 150 mg filmom obalené tablety
irbesartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Irbesartan BMS a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Irbesartan BMS
3. Ako užívať Irbesartan BMS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Irbesartan BMS
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE IRBESARTAN BMS A NA ČO SA POUŽÍVA

Irbesartan BMS patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobuje ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan BMS zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobuje rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku. Irbesartan BMS spomaľuje zhoršovanie funkcie obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom (cukrovkou) 2. typu.

Irbesartan BMS sa používa na

- liečbu vysokého krvného tlaku (*esenciálnej hypertenzie*)
- ochranu obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ktorí majú laboratórne dôkazy o zhoršenej funkcii obličiek.

2. SKÔR AKO UŽIJETE IRBESARTAN BMS

Neužívajte Irbesartan BMS

- keď ste **alergický** (precitlivený) na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Irbesartan BMSu
- keď ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Irbesartan BMSu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)

Irbesartan BMS sa nemá používať u detí a mladistvých (do 18 rokov).

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Irbesartan BMSu

Povedzte svojmu lekárovi ak sa Vás týka nasledovné:

- keď **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- keď trpíte **obličkovými problémami**
- keď trpíte **srdcovými problémami**
- ak dostávate Irbesartan BMS na **diabetické obličkové ochorenie**. V tomto prípade Vám má lekár pravidelne kontrolovať krvné testy, najmä hladinu draslíka v krvi v prípade zhoršenej funkcie obličiek
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) **alebo dostávate anestetiká**

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Irbesartan BMS sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Irbesartan BMS zvyčajne neinteraguje s inými liekmi.

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové výživové doplnky
- soli obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky (také ako určité diuretiká)
- lieky obsahujúce lítium.

Ak používate lieky proti bolesti nazývané nesteroidové protizápalové lieky môže sa účinok irbesartanu znižovať.

Užívanie Irbesartan BMSu s jedlom a nápojmi

Irbesartan BMS sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár Vám poradí, aby ste prestali užívať Irbesartan BMS predtým ako otehotníte alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí Vám aký liek máte užívať namiesto Irbesartan BMSu. Irbesartan BMS sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte Vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Irbesartan BMS sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a Váš lekár Vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je Vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pri liečbe Irbesartan BMSom sa nepredpokladá ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Príležitostne sa však môže pri liečbe vysokého krvného tlaku vyskytnúť závrat alebo únava. Ak sa u Vás prejavia uvedené ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi predtým, než budete šoférovať auto alebo používať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Irbesartan BMSu

Irbesartan BMS obsahuje laktózu. Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. AKO UŽÍVAŤ IRBESARTAN BMS

Vždy užívajte Irbesartan BMS presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Spôsob používania

Irbesartan BMS sa používa **perorálne**. Tablety sa majú prehltnúť a zapíť dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár). Irbesartan BMS sa môže používať s jedlom alebo bez jedla. Vašu dennú

dávku sa snažte užívať každý deň približne v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Irbesartan BMSu, pokiaľ Váš lekár nerozhodne inak.

- **Pacienti s vysokým krvným tlakom**
Zvyčajná dávka je 150 mg raz denne. Dávka môže byť neskôr zvýšená na 300 mg (dve tablety denne) raz denne v závislosti na odozve Vášho krvného tlaku.
- **Pacienti s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ochorením obličiek**
U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu predstavuje dávka 300 mg (dve tablety denne) raz denne uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe pridruženého ochorenia obličiek.

Lekár môže odporučiť nižšiu dávku, hlavne na začiatku liečby u určitých pacientov, ako u pacientov podstupujúcich **hemodialyzu** alebo u ľudí **starších ako 75 rokov**.

Maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne 4-6 týždňov po začatí liečby.

Ak užijete viac Irbesartan BMSu ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, kontaktujte ihneď svojho lekára.

Irbesartan BMS nesmú užívať deti

Irbesartan BMS sa nemá používať u detí mladších ako 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltlo dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete užiť Irbesartan BMS

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Irbesartan BMS môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné a budú vyžadovať lekársku starostlivosť.

Ako u podobných liekov, vyskytli sa prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka) ako aj lokalizované svrbenie na tvári, perách a/alebo jazyku u pacientov používajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z týchto symptómov alebo máte krátke dýchanie, **prestaňte používať Irbesartan BMS a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Veľmi časté: aspoň 1 z 10 pacientov alebo viac

Časté: aspoň 1 zo 100 a menej ako 1 z 10 pacientov

Menej časté: aspoň 1 z 1000 a menej ako 1 zo 100 pacientov

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií u pacientov liečených Irbesartan BMSom boli:

- Veľmi časté: ak trpíte na vysoký krvný tlak a diabetes 2. typu s ochorením obličiek môžu krvné testy ukázať zvýšenú hladinu draslíka
- Časté: závrat, nutkanie na vracanie/vracanie, únava a krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré kontrolujú funkciu svalov a srdca (enzým kreatínkináza). U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu s ochorením obličiek sa pozoroval závrat najmä pri vstávaní z ležiacej alebo sediacej polohy, bolesť kĺbov alebo svalov a zníženie hladín bielkoviny červených buniek krvi (hemoglobín).

- Menej časté: rýchle búšenie srdca, začervenanie, kašeľ, hnačka, porucha trávenia/pálenie záhy, sexuálna dysfunkcia (problémy sexuálneho správania), bolesť na hrudníku.

Niektoré vedľajšie účinky sa pozorovali od začiatku uvedenia Irbesartan BMSu na trh ale ich výskyt nie je známy. Tieto nežiaduce účinky sú: bolesť hlavy, porucha chuti, zvonenie v ušiach, svalové kŕče, bolesť kĺbov a svalov, neobvyklé poruchy funkcie pečene, zvýšená hladina draslíka v krvi, zhoršená funkcia obličiek a zápal drobných krvných ciev postihujúci najmä kožu (stav nazývaný leukocytoklastická vaskulitída).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ IRBESARTAN BMS

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Irbesartan BMS po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri: po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Irbesartan BMS obsahuje

- Liečivo je irbesartan. Každá tableta Irbesartan BMS 150 mg obsahuje 150 mg irbesartanu.
- Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, hydratovaný oxid kremičitý, magnéziumstearát, oxid titaničitý, makrogol, karnaubský vosk.

Ako vyzerá Irbesartan BMS a obsah balenia

Irbesartan BMS 150 mg filmom obalené tablety sú biele až sivobiele, bikonvexné a oválne s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2872 vyrytým na druhej strane.

Irbesartan BMS 150 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistroch v balení po 14, 28, 56, 84 alebo 98 filmom obalených tablet. Sú tiež dostupné aj blisterové balenia po 56 x 1 filmom obalených tablet pre podávanie v nemocniciach.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Britáňa

Výrobca:

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

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

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

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
Irbesartan BMS 300 mg filmom obalené tablety
irbesartan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Irbesartan BMS a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Irbesartan BMS
3. Ako užívať Irbesartan BMS
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Irbesartan BMS
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE IRBESARTAN BMS A NA ČO SA POUŽÍVA

Irbesartan BMS patrí do skupiny liekov známych ako antagonisti receptorov angiotenzínu-II. Angiotenzín-II je látka produkovaná v organizme, ktorá sa viaže na receptory v krvných cievach a tým spôsobuje ich zúženie. Výsledkom je zvýšenie krvného tlaku. Irbesartan BMS zabraňuje naviazaniu angiotenzínu-II na tieto receptory, čím spôsobuje rozšírenie krvných ciev a zníženie krvného tlaku. Irbesartan BMS spomaľuje zhoršovanie funkcie obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom (cukrovkou) 2. typu.

Irbesartan BMS sa používa na

- liečbu vysokého krvného tlaku (*esenciálnej hypertenzie*)
- ochranu obličiek u pacientov s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ktorí majú laboratórne dôkazy o zhoršenej funkcii obličiek.

2. SKÔR AKO UŽIJETE IRBESARTAN BMS

Neužívajte Irbesartan BMS

- keď ste **alergický** (precitlivený) na irbesartan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Irbesartan BMSu
- keď ste **tehotná viac ako 3 mesiace**. (Je lepšie vyhnúť sa používaniu Irbesartan BMSu na začiatku tehotenstva – pozri časť tehotenstvo)

Irbesartan BMS sa nemá používať u detí a mladistvých (do 18 rokov).

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Irbesartan BMSu

Povedzte svojmu lekárovi ak sa Vás týka nasledovné:

- keď **nadmerne zvraciate alebo máte hnačku**
- keď trpíte **obličkovými problémami**
- keď trpíte **srdcovými problémami**
- ak dostávate Irbesartan BMS na **diabetické obličkové ochorenie**. V tomto prípade Vám má lekár pravidelne kontrolovať krvné testy, najmä hladinu draslíka v krvi v prípade zhoršenej funkcie obličiek
- ak **idete na operáciu** (chirurgický zákrok) **alebo dostávate anestetiká**

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Irbesartan BMS sa neodporúča používať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, ak ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa počas tohto obdobia (pozri časť tehotenstvo).

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Irbesartan BMS zvyčajne neinteraguje s inými liekmi.

Môžete potrebovať skontrolovať krv, ak užívate:

- draslíkové výživové doplnky
- soli obsahujúce draslík
- draslík šetriace lieky (také ako určité diuretiká)
- lieky obsahujúce lítium.

Ak používate lieky proti bolesti nazývané nesteroidové protizápalové lieky môže sa účinok irbesartanu znižovať.

Užívanie Irbesartan BMSu s jedlom a nápojmi

Irbesartan BMS sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Povedzte Vášmu lekárovi, ak si myslíte, že ste (alebo môžete byť) tehotná. Váš lekár Vám poradí, aby ste prestali užívať Irbesartan BMS predtým ako otehotníte alebo hneď ako sa dozviete, že ste tehotná a poradí Vám aký liek máte užívať namiesto Irbesartan BMSu. Irbesartan BMS sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa používať, keď ste tehotná viac ako 3 mesiace, pretože môže zapríčiniť závažné poškodenie Vášho dieťaťa, ak sa používa po 3. mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Povedzte Vášmu lekárovi, že dojčíte alebo plánujete začať dojčiť. Irbesartan BMS sa neodporúča užívať u dojčiacich matiek a Váš lekár Vám zvolí inú liečbu, ak chcete dojčiť, obzvlášť ak je Vaše dieťa novorodenec alebo predčasne narodené dieťa.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pri liečbe Irbesartan BMSom sa nepredpokladá ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Príležitostne sa však môže pri liečbe vysokého krvného tlaku vyskytnúť závrat alebo únava. Ak sa u Vás prejavia uvedené ťažkosti, povedzte to svojmu lekárovi predtým, než budete šoférovať auto alebo používať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Irbesartan BMSu

Irbesartan BMS obsahuje laktózu. Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry (napr. laktózu), kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. AKO UŽÍVAŤ IRBESARTAN BMS

Vždy užívajte Irbesartan BMS presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Spôsob používania

Irbesartan BMS sa používa **perorálne**. Tablety sa majú prehltnúť a zapiť dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár). Irbesartan BMS sa môže používať s jedlom alebo bez jedla. Vašu dennú

dávku sa snažte užívať každý deň približne v rovnakom čase. Je dôležité, aby ste pokračovali v užívaní Irbesartan BMSu, pokiaľ Váš lekár nerozhodne inak.

- **Pacienti s vysokým krvným tlakom**
Zvyčajná dávka je 150 mg raz denne. Dávka môže byť neskôr zvýšená na 300 mg raz denne v závislosti na odozve Vášho krvného tlaku.
- **Pacienti s vysokým krvným tlakom, diabetom 2. typu a ochorením obličiek**
U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu predstavuje dávka 300 mg raz denne uprednostňovanú udržiavaciu dávku pri liečbe pridruženého ochorenia obličiek.

Lekár môže odporučiť nižšiu dávku, hlavne na začiatku liečby u určitých pacientov, ako u pacientov podstupujúcich **hemodialyzu** alebo u ľudí **starších ako 75 rokov**.

Maximálne zníženie krvného tlaku sa dosiahne 4-6 týždňov po začatí liečby.

Ak užijete viac Irbesartan BMSu ako máte

Ak ste náhodou užili príliš veľa tabliet, kontaktujte ihneď svojho lekára.

Irbesartan BMS nesmú užívať deti

Irbesartan BMS sa nemá používať u detí mladších ako 18 rokov. Ak nejaké tablety prehltlo dieťa, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete užiť Irbesartan BMS

Ak ste náhodou vynechali dennú dávku, nasledujúcu dávku užite ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Irbesartan BMS môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré z týchto účinkov môžu byť závažné a budú vyžadovať lekársku starostlivosť.

Ako u podobných liekov, vyskytli sa prípady alergických kožných reakcií (vyrážka, žihľavka) ako aj lokalizované svrbenie na tvári, perách a/alebo jazyku u pacientov používajúcich irbesartan. Ak máte nejaký z týchto symptómov alebo máte krátke dýchanie, **prestaňte používať Irbesartan BMS a ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie je definovaná nasledovným spôsobom:

Veľmi časté: aspoň 1 z 10 pacientov alebo viac

Časté: aspoň 1 zo 100 a menej ako 1 z 10 pacientov

Menej časté: aspoň 1 z 1000 a menej ako 1 zo 100 pacientov

Nežiaduce účinky hlásené z klinických štúdií u pacientov liečených Irbesartan BMSom boli:

- Veľmi časté: ak trpíte na vysoký krvný tlak a diabetes 2. typu s ochorením obličiek môžu krvné testy ukázať zvýšenú hladinu draslíka
- Časté: závrat, nutkanie na vracanie/vracanie, únava a krvné testy môžu ukázať zvýšenie hladín enzýmov, ktoré kontrolujú funkciu svalov a srdca (enzým kreatínkináza). U pacientov s vysokým krvným tlakom a diabetom 2. typu s ochorením obličiek sa pozoroval závrat najmä pri vstávaní z ležiacej alebo sediacej polohy, bolesť kĺbov alebo svalov a zníženie hladín bielkoviny červených buniek krvi (hemoglobín).

- Menej časté: rýchle búšenie srdca, začervenanie, kašeľ, hnačka, porucha trávenia/pálenie záhy, sexuálna dysfunkcia (problémy sexuálneho správania), bolesť na hrudníku.

Niektoré vedľajšie účinky sa pozorovali od začiatku uvedenia Irbesartan BMSu na trh ale ich výskyt nie je známy. Tieto nežiaduce účinky sú: bolesť hlavy, porucha chuti, zvonenie v ušiach, svalové kŕče, bolesť kĺbov a svalov, neobvyklé poruchy funkcie pečene, zvýšená hladina draslíka v krvi, zhoršená funkcia obličiek a zápal drobných krvných ciev postihujúci najmä kožu (stav nazývaný leukocytoklastická vaskulitída).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ IRBESARTAN BMS

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Irbesartan BMS po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri: po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Irbesartan BMS obsahuje

- Liečivo je irbesartan. Každá tableta Irbesartan BMS 300 mg obsahuje 300 mg irbesartanu.
- Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, hypromelóza, hydratovaný oxid kremičitý, magnéziumstearát, oxid titaničitý, makrogol, karnaubský vosk.

Ako vyzerá Irbesartan BMS a obsah balenia

Irbesartan BMS 300 mg filmom obalené tablety sú biele až sivobiele, bikonvexné a oválne s vytlačeným srdcom na jednej strane a číslom 2873 vyrytým na druhej strane.

Irbesartan BMS 300 mg filmom obalené tablety sú dodávané v blistroch v balení po 14, 28, 56, 84 alebo 98 filmom obalených tablet. Sú tiež dostupné aj blisterové balenia po 56 x 1 filmom obalených tablet pre podávanie v nemocniciach.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH - Veľká Britáňa

Výrobca:

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

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

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

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie